Les maladies rares
Volume 1

Michaël Bégin

© **Les maladies rares : Volume 1**
28 novembre 2024

E-mail
psydrmic@gmail.com

Site internet

https://www.unesante.com
https://guerir.unesante.com
https://climat.unesante.com
https://tv.unesante.com
https://blog.unesante.com
https://nouvelle.unesante.com
https://signedevie.unesante.com
https://sos.unesante.com
https://sudoku.unesante.com
https://petrole.unesante.com

Ce livre a été créer avec des logiciels libres:

LibreOffice, Debian 12, Liberation serif (Police d'écriture)

ISBN 978-1-000-00000-0

« Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction, intégrale ou partielle réservés pour tous pays. L'auteur ou l'éditeur est seul propriétaire des droits et responsable du contenu de ce livre. »

« Dépôt légal, Bibliothèque et Archives nationales du Québec » 2024

Le contenu n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique et scientifique.

Je dédie ce livre à mon père, qui lutte courageusement contre l'ataxie, une maladie rare qui a rendu son combat difficile, mais qui ne l’a jamais fait renoncer. À ma mère, dont le soutien constant et l’amour inébranlable sont une source de force inestimable pour lui. Que cette œuvre soit un hommage à leur résilience et à leur détermination face à l’adversité.

Table des matières

Introduction aux maladies rares.....31
Le syndrome d'Aagenaes.....33
Caractéristiques cliniques.....33
Lymphœdème congénital.....33
Cholestase intra-hépatique récurrente.....33
Étiologie et génétique.....34
Diagnostic.....34
Prise en charge et traitement.....35
Pronostic.....36
Recherche et perspectives.....36
Le syndrome d'Aarskog.....39
Caractéristiques cliniques.....39
Signes faciaux.....39
Anomalies génitales.....39
Anomalies squelettiques.....40
Autres caractéristiques.....40
Causes et génétique.....40
Transmission.....41
Diagnostic.....41
Prise en charge et traitement.....42
Croissance et développement.....42
Problèmes génitaux.....42
Anomalies squelettiques.....42
Retard cognitif ou troubles d'apprentissage.....42
Autres interventions.....42
Pronostic.....43
Recherche et perspectives.....43
Le syndrome d'Aase.....45
Manifestations cliniques.....45
Anémie.....45
Anomalies congénitales.....46

Causes et génétique.....47
Diagnostic.....47
Tests biologiques.....47
Critères cliniques.....48
Diagnostic différentiel.....48
Gestion et traitement.....48
Transfusions sanguines.....48
Chélateurs de fer.....49
Corticostéroïdes.....49
Greffe de moelle osseuse.....49
Gestion des malformations congénitales.....49
Pronostic.....49
Recherche et perspectives.....50
Le syndrome d'ABCD.....53
Manifestations cliniques.....53
1. Albinisme partiel ou oculocutané.....53
2. Mèche noire de cheveux ("black lock").....54
3. Troubles liés à la migration cellulaire.....54
4. Autres caractéristiques associées.....55
Causes et génétique.....55
Diagnostic.....56
1. Évaluation clinique.....56
2. Tests génétiques.....56
3. Examens complémentaires.....56
Gestion et traitement.....56
Gestion des anomalies pigmentaires.....57
Interventions chirurgicales.....57
Réhabilitation neurologique.....57
Suivi auditif.....57
Pronostic.....57
Perspectives de recherche.....58
L'abcès aseptique cortico-sensible.....61

Manifestations cliniques....61
Symptômes systémiques....61
Symptômes spécifiques....62
Pathogenèse....62
Diagnostic....63
Examen clinique....63
Imagerie....63
Biologie....63
Critère thérapeutique....64
Diagnostic différentiel....64
Traitement....64
Corticothérapie....64
Traitement des pathologies sous-jacentes....64
Antibiothérapie....65
Pronostic....65
Perspectives de recherche....65
Le syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage....67
Caractéristiques cliniques....67
1. Troubles neurologiques....67
2. Signes vasculaires....68
3. Autres symptômes....68
Étiologie et pathogénie....68
1. Origine vasculaire....68
2. Facteurs génétiques....69
3. Facteurs immunologiques....69
4. Lien avec d'autres syndromes....69
Diagnostic....69
1. Critères cliniques....70
2. Imagerie cérébrale....70
3. Examens biologiques....70
4. Biopsie (rarement utilisée)....70
Traitement....71

1. Thérapie antithrombotique....71
2. Corticostéroïdes et immunosuppresseurs....71
3. Thérapies symptomatiques....71
4. Approches expérimentales....71
Pronostic....71
Recherche et perspectives....72
L'abêtalipoprotéinémie....75
Caractéristiques génétiques et mécanismes physiopathologiques....75
1. Cause génétique....75
2. Physiopathologie....75
Manifestations cliniques....76
1. Manifestations gastro-intestinales....76
2. Troubles neurologiques....76
3. Manifestations hématologiques....77
4. Carences en vitamines liposolubles....77
Diagnostic....77
1. Examens biologiques....77
2. Biopsie intestinale....77
3. Tests génétiques....78
4. Imagerie et électrophysiologie....78
Traitement....78
1. Régime alimentaire....78
2. Supplémentation en vitamines liposolubles....78
3. Traitement symptomatique....79
4. Traitements expérimentaux....79
Pronostic....79
Perspectives de recherche....79
Le syndrome ablépharie-macrostomie....81
Manifestations cliniques....81
1. Ablépharie....81
2. Macrostomie....82

3. Anomalies associées.....82
Physiopathologie et étiologie.....82
1. Anomalies du développement embryonnaire.....83
2. Causes génétiques.....83
3. Facteurs environnementaux.....83
Diagnostic.....83
1. Examen clinique.....84
2. Imagerie.....84
3. Analyse génétique.....84
Diagnostic différentiel.....84
Traitement et prise en charge.....85
1. Prise en charge ophtalmologique.....85
2. Chirurgie reconstructive.....85
3. Thérapies de soutien.....85
Pronostic.....86
Perspectives de recherche.....86
Le syndrome d'Abruzzo-Erickson.....89
Caractéristiques cliniques.....89
Diagnostic.....90
Différenciation avec la trisomie 13.....90
Prise en charge.....90
Pronostic.....91
Perspectives de recherche.....91
Le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.....95
Épidémiologie.....95
Pathophysiologie.....95
Classification.....96
Caractéristiques cliniques.....96
Diagnostic.....97
Prise en charge.....97
Pronostic.....98
Recherche actuelle.....98

La dyskinésie ciliaire primitive.....101
Épidémiologie.....101
Mécanismes génétiques et pathophysiologie.....101
Manifestations cliniques.....102
Diagnostic.....103
Prise en charge.....103
Pronostic.....104
Recherche actuelle et perspectives.....105
Le syndrome d'Abuelo-Forman-Rubin.....107
Épidémiologie.....107
Caractéristiques cliniques.....107
Étiologie et génétique.....108
Diagnostic.....109
Prise en charge.....109
Recherche et perspectives.....110
Conclusion.....110
L'acanthocytose.....113
Épidémiologie.....113
Physiopathologie.....113
Causes et classifications.....114
Formes héréditaires.....114
Formes acquises.....115
Diagnostic.....116
Prise en charge.....116
Pronostic.....117
Recherche actuelle.....117
L'acanthocytose chorée.....119
Épidémiologie.....119
Physiopathologie.....119
Manifestations cliniques.....120
Symptômes moteurs.....120
Symptômes psychiatriques et cognitifs.....121

Autres signes....121
Diagnostic....121
Prise en charge....122
Pronostic....123
Recherche et perspectives....124
Le trouble neurologique acanthocytose....127
Épidémiologie....127
Physiopathologie....128
Présentation clinique....129
1. Symptômes moteurs....129
2. Symptômes psychiatriques et cognitifs....129
3. Manifestations périphériques....129
4. Présence d'acanthocytes....129
5. Crises épileptiques....130
Diagnostic....130
Prise en charge....131
Pronostic....132
Perspectives de recherche....132
Le syndrome d'acanthosis-hirsutisme-diabète....135
Définition et épidémiologie....135
Physiopathologie....135
1. Acanthosis nigricans....136
2. Hirsutisme....136
3. Diabète sucré....136
Présentation clinique....137
Symptômes cutanés....137
Symptômes hormonaux....137
Symptômes métaboliques....137
Diagnostic....137
Évaluation clinique....138
Examens biologiques....138
Imagerie....138

Prise en charge.....139
1. Modifications du mode de vie.....139
2. Traitement pharmacologique.....139
3. Traitements cutanés.....140
4. Suivi médical.....140
Pronostic.....140
Perspectives de recherche.....140
L’acanthosis nigricans.....143
Épidémiologie.....143
Classification.....143
Physiopathologie.....144
Manifestations cliniques.....145
Diagnostic.....146
Prise en charge.....147
Pronostic.....148
Perspectives de recherche.....148
L’acatalasémie.....151
Épidémiologie.....151
Physiopathologie.....151
Formes cliniques.....152
Diagnostic.....153
Prise en charge.....154
Recherche et perspectives.....155
Conclusion.....156
L'accident vasculaire cérébral héréditaire.....159
Définition et bases génétiques.....159
Facteurs de prédisposition et mécanismes.....160
Manifestations cliniques.....161
Diagnostic.....162
Prise en charge et prévention.....162
Perspectives de recherche.....163
Conclusion.....163

L’acéruléoplasminémie.....167
Physiopathologie.....167
Manifestations cliniques.....168
Diagnostic.....169
Prise en charge.....170
Perspectives de recherche.....171
Conclusion.....172
Le déficit en acétyl-CoA alpha-glucosaminide-N-acétyl transférase.....175
Physiopathologie.....175
Manifestations cliniques.....176
Diagnostic.....177
Prise en charge.....178
Perspectives de recherche.....179
Conclusion.....180
Le syndrome achalasie-addisonisme-alacrimie.....183
Physiopathologie.....183
Manifestations cliniques.....184
1. Alacrimie.....184
2. Achalasie œsophagienne.....184
3. Addisonisme.....185
4. Manifestations neurologiques.....185
5. Autres manifestations endocriniennes.....185
Diagnostic.....185
1. Biologie.....186
2. Imagerie.....186
3. Étude génétique.....186
Prise en charge.....186
1. Alacrimie.....186
2. Achalasie.....187
3. Addisonisme.....187
4. Manifestations neurologiques.....187

5. Suivi multidisciplinaire.....188
Perspectives de recherche.....188
Conclusion.....188
L’achalasie-alacrymie.....191
Physiopathologie.....191
Manifestations cliniques.....192
1. Alacrymie :.....192
2. Achalasie œsophagienne :.....193
3. Manifestations associées potentielles :.....193
Diagnostic.....193
Prise en charge.....194
1. Traitement de l’alacrymie :.....194
2. Traitement de l’achalasie :.....195
3. Soins complémentaires :.....195
Pronostic.....195
Recherche et Perspectives.....196
L’achalasie-microcéphalie.....199
Définition et Caractéristiques Clés.....199
Physiopathologie.....200
Manifestations cliniques.....201
1. Achalasie œsophagienne :.....201
2. Microcéphalie :.....201
3. Manifestations neurologiques associées :.....202
4. Autres anomalies possibles :.....202
Diagnostic.....202
1. Diagnostic de l’achalasie :.....202
2. Diagnostic de la microcéphalie :.....202
3. Analyse génétique :.....203
Prise en charge.....203
1. Achalasie :.....203
2. Microcéphalie :.....203
3. Suivi nutritionnel :.....204

4. Soins multidisciplinaires :.....204
Pronostic.....204
Perspectives de recherche.....204
L'achalasie œsophagienne.....207
Définition et épidémiologie.....207
Physiopathologie.....207
1. Rôle génétique.....208
2. Pathogénie commune avec l’achalasie sporadique 208
Manifestations cliniques.....209
1. Dysphagie.....209
2. Régurgitations.....209
3. Douleur thoracique.....209
4. Perte de poids.....209
Diagnostic.....209
1. Anamnèse familiale.....210
2. Tests fonctionnels œsophagiens.....210
3. Analyses génétiques.....210
Prise en charge.....210
1. Options non chirurgicales.....210
2. Traitements chirurgicaux.....211
3. Suivi nutritionnel.....211
4. Suivi familial.....211
Pronostic.....212
Perspectives de recherche.....212
Le syndrome d'acheiropodie.....215
Définition et épidémiologie.....215
1. Définition.....215
2. Épidémiologie.....215
Physiopathologie et Génétique.....216
1. Mécanismes génétiques.....216
2. Développement embryonnaire anormal.....216

Manifestations cliniques....216
Diagnostic....217
1. Diagnostic prénatal....217
2. Diagnostic postnatal....217
Prise en charge....218
1. Soins orthopédiques et prothétiques....218
2. Soutien psychosocial....218
3. Conseil génétique....218
Pronostic....219
Perspectives de recherche....219
1. Études génétiques avancées....219
2. Modèles animaux....219
3. Innovations prothétiques....219
Conclusion....219
L’achondrogenèse....223
Définition et classification....223
Épidémiologie....224
Physiopathologie....224
1. Ossification endochondrale....224
2. Gènes impliqués....224
Manifestations cliniques....225
1. Morphologie squelettique....225
2. Croissance et développement....225
3. Atteintes viscérales et autres....225
Diagnostic....226
1. Diagnostic prénatal....226
2. Diagnostic postnatal....226
Prise en charge....226
1. Prise en charge prénatale....226
2. Soins néonataux....227
3. Soutien familial....227
Pronostic....227

Perspectives de recherche.....227
Conclusion.....228
L'achondroplasie.....231
Définition et épidémiologie.....231
1. Définition.....231
2. Épidémiologie.....231
Physiopathologie.....232
1. Mutation génétique.....232
2. Impact sur le développement osseux.....232
Manifestations cliniques.....232
1. Anomalies squelettiques.....232
2. Croissance et développement.....233
3. Complications associées.....233
Diagnostic.....233
1. Diagnostic prénatal.....233
2. Diagnostic postnatal.....234
Prise en charge.....234
1. Soins médicaux.....234
2. Options thérapeutiques.....235
3. Soutien psychosocial.....235
Pronostic.....235
Perspectives de recherche.....235
Conclusion.....236
L’achondroplasie-agammaglobulinémie type suisse.....239
Définition de la maladie.....239
Épidémiologie.....239
Génétique et pathophysiologie.....240
Manifestations cliniques.....240
Diagnostic.....241
Prise en charge.....241
Recherche et perspectives.....242
Conclusion.....242

L’achromatopsie complète.....245
Physiopathologie.....245
Génétique.....246
Manifestations cliniques.....246
Diagnostic.....247
Prise en charge et traitements.....247
Recherche et perspectives.....248
Conclusion.....249
L’achromatopsie incomplète liée à l’X.....251
Physiopathologie.....251
Génétique.....252
Manifestations cliniques.....252
Diagnostic.....253
Prise en charge et traitements.....254
Recherche et perspectives.....254
Conclusion.....255
L’acidémie isovalérique.....257
Physiopathologie.....257
Manifestations cliniques.....258
Diagnostic.....258
Prise en charge et traitements.....259
Complications et pronostic.....260
Recherche et perspectives.....261
Conclusion.....261
L’acidémie méthylmalonique avec homocystinurie.....263
Physiopathologie.....263
Génétique.....264
Manifestations cliniques.....265
Diagnostic.....266
Prise en charge et traitements.....267
Recherche et perspectives.....268
Conclusion.....268

L’acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible. 271
Physiopathologie....271
Génétique....272
Manifestations cliniques....273
Diagnostic....274
Prise en charge et traitements....275
Complications et pronostic....276
Perspectives et recherche....277
L'acidémie pipécolique....279
Physiopathologie....279
Génétique....280
Manifestations cliniques....280
Diagnostic....281
Prise en charge et traitements....282
Pronostic....283
Perspectives de recherche....283
L'acidémie propionique....287
Physiopathologie....287
Génétique....288
Manifestations cliniques....289
Diagnostic....290
Prise en charge et traitements....291
Complications et pronostic....292
Perspectives de recherche....292
L'acidémie succinique....295
Physiopathologie....295
Génétique....296
Manifestations cliniques....297
Diagnostic....298
Prise en charge et traitements....298
Pronostic....300
Perspectives de recherche....300

Le déficit en acide phytanique oxydase.....303
Physiopathologie.....303
Causes génétiques.....304
Manifestations cliniques.....304
Diagnostic.....305
Prise en charge.....305
Pronostic.....306
Le double déficit en acides aminés aromatiques décarboxylés 309
Physiopathologie.....309
Causes génétiques.....310
Manifestations cliniques.....310
Diagnostic.....311
Prise en charge et traitement.....312
Pronostic.....313
L’exposition anténatale à l’acide valproïque.....315
Propriétés pharmacologiques de l'acide valproïque.315
Effets tératogènes.....315
Impacts neurodéveloppementaux.....316
Facteurs influençant la gravité des effets.....317
Prise en charge et recommandations.....318
Perspectives de recherche.....319
Conclusion.....319
L'acidose tubulaire rénale distale primitive familiale.....321
Physiopathologie.....321
Étiologie génétique.....322
Manifestations cliniques.....323
Diagnostic.....323
Prise en charge et traitement.....324
Pronostic.....325
L’acidose lactique congénitale infantile.....327
Causes et mécanismes sous-jacents.....327

Manifestations cliniques.....328
Diagnostic.....328
Approches thérapeutiques.....329
Pronostic.....330
L'acidose rénale tubulaire.....333
Physiopathologie.....333
Manifestations cliniques.....334
Diagnostic.....335
Approches thérapeutiques.....336
Pronostic.....337
L’acidose tubulaire distale.....339
Physiopathologie.....339
Causes et Étiologies.....340
Symptômes et Manifestations cliniques.....340
Diagnostic.....341
Traitement.....341
Pronostic.....342
L'acidose tubulaire distale.....345
Physiopathologie.....345
Causes et étiologies.....346
Signes et symptômes.....346
Diagnostic.....347
Traitement.....348
Complications.....348
Pronostic.....349
L'acidurie 2-hydroxyglutarique.....351
Physiopathologie.....351
Épidémiologie.....352
Signes et symptômes.....352
Diagnostic.....353
Traitement.....354
Pronostic.....354

L'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique.....357
Physiopathologie.....357
Épidémiologie.....358
Signes et symptômes.....358
Diagnostic.....359
Traitement.....360
Pronostic.....361
L'acidurie 3-hydroxy-isobutyrique.....363
Physiopathologie.....363
Épidémiologie.....364
Signes et Symptômes.....364
Diagnostic.....365
Traitement.....366
Pronostic.....367
L’acidurie 3-méthylglutaconique.....369
Classification.....369
Physiopathologie.....370
Épidémiologie.....371
Signes et Symptômes.....371
Diagnostic.....372
Traitement.....373
Pronostic.....374
L'acidurie 4-hydroxybutyrique.....377
Physiopathologie.....377
Épidémiologie.....378
Signes et Symptômes.....378
Diagnostic.....379
Traitement.....380
Pronostic.....381
L'acidurie argininosuccinique.....383
Physiopathologie.....383
Épidémiologie.....384

Présentation clinique.....384
Diagnostic.....385
Traitement.....386
Pronostic.....387
Perspectives de recherche.....387
L’acidurie D-glycérique.....391
Physiopathologie.....391
Épidémiologie.....392
Signes et Symptômes.....392
Diagnostic.....393
Traitement.....394
Pronostic.....395
Perspectives de recherche.....395
L'acidurie éthylmalonique.....397
Physiopathologie.....397
Épidémiologie.....398
Présentation clinique.....398
Diagnostic.....399
Traitement.....400
Pronostic.....401
Perspectives de recherche.....402
L'acidurie formiminoglutamique.....405
Métabolisme de l’Histidine et Pathophysiologie.....405
Étiologies.....406
Manifestations cliniques.....407
Diagnostic.....408
Prise en charge et Traitement.....408
Pronostic.....409
Perspectives de recherche.....410
L'acidurie fumarique.....413
Physiopathologie.....413
Épidémiologie.....414

Manifestations cliniques.....414
Diagnostic.....415
Prise en charge.....416
Pronostic.....417
Perspectives de recherche.....418
L'acidurie glutarique de type 1.....421
Physiopathologie.....421
Épidémiologie.....422
Manifestations cliniques.....422
Diagnostic.....423
Prise en charge.....424
Pronostic.....425
Perspectives de recherche.....425
L'acidurie glutarique de type 2.....427
Physiopathologie.....427
Épidémiologie.....428
Présentation clinique.....428
Diagnostic.....430
Prise en charge.....431
Pronostic.....432
Perspectives de recherche.....432
L'acidurie glutarique de type 3.....435
Physiopathologie.....435
Épidémiologie.....436
Présentation clinique.....436
Diagnostic.....437
Prise en charge.....438
Pronostic.....439
Perspectives de recherche.....439
L’acidurie malonique.....441
Physiopathologie.....441
Épidémiologie.....442

Manifestations cliniques.....442
Diagnostic.....443
Prise en charge.....444
Pronostic.....445
Perspectives de recherche.....446
L’acidurie méthylmalonique avec homocystinurie.....449
Physiopathologie.....449
Épidémiologie.....450
Manifestations cliniques.....451
Diagnostic.....452
Prise en charge.....452
Pronostic.....453
Perspectives de recherche.....454
L’acidurie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante, mut-zéro.....457
Physiopathologie.....457
Épidémiologie.....458
Présentation clinique.....458
Diagnostic.....459
Prise en charge.....460
Pronostic.....461
Recherche et Perspectives.....461
L'acidurie méthylmalonique microcéphalie cataracte.....465
Pathophysiologie.....465
Manifestations cliniques.....466
Diagnostic.....466
Prise en charge et traitement.....467
Pronostic.....467
Études récentes.....468
L’acidurie mévalonique.....471
Mécanisme pathologique.....471
Manifestations cliniques.....472

1. Forme légère : le syndrome hyper-IgD (HIDS)...472
2. Forme sévère : acidurie mévalonique classique. .472
Diagnostic.....473
Prise en charge et traitement.....473
1. Contrôle des symptômes.....473
2. Prise en charge métabolique.....473
3. Suivi multidisciplinaire.....474
Pronostic.....474
Recherche actuelle et perspectives.....474
L'acidurie orotique héréditaire.....477
Physiopathologie.....477
Manifestations cliniques.....478
1. Manifestations hématologiques.....478
2. Retard de croissance et de développement.....478
3. Troubles urinaires et rénaux.....478
4. Symptômes neurologiques (dans certains cas).…478
Diagnostic.....479
1. Dosages biochimiques.....479
2. Analyse génétique.....479
3. Tests complémentaires.....479
Prise en charge et traitement.....479
1. Supplémentation en uridine.....479
2. Gestion des complications.....480
3. Suivi à long terme.....480
Pronostic.....480
Recherche actuelle et perspectives.....481
L'acidurie oxoglutarique.....483
Physiopathologie.....483
Manifestations cliniques.....484
1. Troubles neurologiques.....484
2. Symptômes métaboliques.....484
3. Retard de croissance.....484

4. Atteinte multisystémique (dans les formes sévères) 484
Diagnostic.....485
1. Dosages biochimiques.....485
2. Analyses enzymatiques.....485
3. Analyse génétique.....485
Prise en charge et traitement.....485
1. Prévention des crises métaboliques.....486
2. Traitement symptomatique.....486
3. Suivi multidisciplinaire.....486
Pronostic.....486
Perspectives de recherche.....487
L’acidurie pyroglutamique.....489
Physiopathologie.....489
Manifestations cliniques.....491
1. Formes congénitales.....491
2. Formes acquises.....491
Diagnostic.....491
1. Dosages biochimiques.....492
2. Analyse génétique.....492
3. Diagnostic différentiel.....492
Prise en charge et traitement.....492
1. Traitement de l’acidose métabolique.....492
2. Optimisation des niveaux de glutathion.....493
3. Éviction des facteurs déclenchants.....493
4. Suivi à long terme.....493
Pronostic.....493
Perspectives de recherche.....494
L'exposition anténatale à l'acitrétine.....497
Pharmacologie de l’acitrétine.....497
Tératogénicité de l’acitrétine.....498
1. Malformations craniofaciales.....498

2. Anomalies cardiaques.....498
3. Anomalies squelettiques.....498
4. Anomalies neurologiques.....498
5. Malformations génito-urinaires.....499
Mécanismes de la tératogénicité.....499
Gestion et prévention des risques.....499
1. Programme de prévention de la grossesse.....499
2. Alternatives thérapeutiques.....500
3. Gestion des grossesses exposées.....500
Conséquences à long terme pour les enfants exposés. .500
Perspectives éthiques et sociales.....501
Recommandations pour la recherche future.....501
Le syndrome Ackerman.....503
Caractéristiques cliniques.....503
1. Anomalies craniofaciales.....503
2. Anomalies dentaires.....503
3. Atteintes des tissus mous oraux.....504
4. Autres manifestations possibles.....504
Physiopathologie.....504
Diagnostic.....505
1. Examen clinique.....505
2. Imagerie médicale.....505
3. Biopsie des tissus affectés.....505
Diagnostic différentiel.....506
Prise en charge.....506
1. Approche chirurgicale.....506
2. Traitement orthodontique.....506
3. Soins dentaires et hygiène buccale.....507
4. Approche psychosociale.....507
Recherche et perspectives.....507
Pronostic.....508
Le déficit en aconitase.....511

Rôle de l’aconitase dans le métabolisme.....511
Physiopathologie du déficit en aconitase.....512
Manifestations cliniques.....512
1. Neurologiques.....513
2. Métaboliques.....513
3. Cardiovasculaires.....513
4. Anomalies systémiques.....513
Diagnostic.....513
1. Dosages biochimiques.....513
2. Tests enzymatiques.....514
3. Analyses génétiques.....514
4. Imagerie et tests complémentaires.....514
Prise en charge et traitement.....514
1. Support nutritionnel.....514
2. Gestion des crises métaboliques.....515
3. Traitements symptomatiques.....515
4. Thérapies expérimentales.....515
Pronostic.....515
Perspectives de recherche.....515
L'acranie.....519
Physiopathologie et développement embryologique....519
Étiologie.....520
Manifestations cliniques.....520
Diagnostic.....521
1. Diagnostic prénatal.....521
2. Diagnostic différentiel.....522
Prise en charge et traitement.....522
1. Gestion prénatale.....522
2. Gestion postnatale.....522
Pronostic.....523
Prévention.....523
Recherche et perspectives.....523

Le syndrome acrocalleux de type Schinzel.....525
Caractéristiques principales du syndrome acrocalleux.525
1. Malformations cérébrales.....525
2. Dysmorphismes craniofaciaux.....526
3. Anomalies des extrémités.....526
4. Retard de développement et déficience intellectuelle 526
5. Autres anomalies associées.....526
Étiologie et bases génétiques.....527
Diagnostic.....528
1. Diagnostic prénatal.....528
2. Diagnostic postnatal.....528
Gestion et prise en charge.....528
1. Approche multidisciplinaire.....528
2. Réhabilitation.....529
3. Soins palliatifs.....529
Pronostic.....529
Recherche et perspectives.....529
Références.....531

Introduction aux maladies rares

Les maladies rares, bien que peu nombreuses en comparaison avec les affections courantes, touchent un nombre considérable de personnes à travers le monde. Selon les estimations, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins de 1 personne sur 2 000. Ces maladies, parfois très complexes et difficiles à diagnostiquer, sont souvent d'origine génétique, bien que certains facteurs environnementaux puissent aussi jouer un rôle.

Leurs symptômes peuvent être variés et parfois invisibles, rendant leur reconnaissance et leur prise en charge d'autant plus difficiles. De plus, en raison de leur rareté, la recherche sur ces maladies est souvent limitée, et les traitements disponibles restent insuffisants ou inexistants. Ces obstacles peuvent provoquer des souffrances immenses, non seulement pour les patients, mais aussi pour leurs familles et leurs proches, qui doivent faire face à des parcours de soins longs et semés d'embûches.

Cependant, ces dernières années ont vu une prise de conscience croissante et un soutien renforcé en matière de recherche et de développement de traitements. De nombreuses associations de patients, cliniciens, chercheurs et défenseurs des droits des malades travaillent sans relâche pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies rares, sensibiliser le grand public, et favoriser l'innovation dans le domaine des soins.

Le présent ouvrage a pour objectif de rendre hommage à ces maladies rares, d'identifier les défis qu'elles imposent à la

communauté médicale et aux patients, tout en mettant en lumière les avancées prometteuses dans le domaine de la recherche. Il est également dédié à tous ceux qui, comme les patients eux-mêmes et leurs familles, mènent ce combat avec courage et persévérance.

Ce travail, bien que modeste, souhaite contribuer à faire entendre la voix des personnes touchées par ces maladies, qui, bien qu'invisibles pour beaucoup, méritent d'être reconnues et soutenues.

Le syndrome d’Aagenaes

Le syndrome d’Aagenaes, également appelé lymphœdème-cholestase héréditaire, est une maladie génétique rare caractérisée par une association unique de lymphœdème congénital des membres inférieurs et de cholestase intra-hépatique récurrente. Décrit pour la première fois en 1968 par le médecin norvégien Øystein Aagenaes, ce syndrome affecte principalement les populations d’origine nord-européenne, bien qu’il ait été observé dans d'autres groupes ethniques.

Caractéristiques cliniques

Lymphœdème congénital

Le lymphœdème dans le syndrome d’Aagenaes apparaît dès la naissance ou pendant l’enfance. Il résulte d’un **défaut du système lymphatique**, entraînant une accumulation de liquide interstitiel, principalement dans les membres inférieurs. Les patients présentent un gonflement chronique, qui peut s'aggraver au fil du temps et entraîner une gêne fonctionnelle ou des infections secondaires, comme l’érysipèle.

Cholestase intra-hépatique récurrente

La cholestase se manifeste par des épisodes de **jaunisse**, **prurit intense**, et parfois une **stéatorrhée** due à une mauvaise absorption des graisses. Ces épisodes débutent souvent dans la petite enfance, avec une fréquence et une sévérité variables.

Entre les crises, la fonction hépatique peut être relativement normale, bien que des lésions hépatiques chroniques puissent survenir avec le temps, conduisant à une **cirrhose** ou une insuffisance hépatique.

Étiologie et génétique

Le syndrome d'Aagenaes est une maladie **autosomique récessive**. Les mutations responsables ont été localisées sur le **chromosome 15q**. Cependant, le gène précis n'a pas encore été identifié, bien que des anomalies dans le développement des **vaisseaux lymphatiques** et des **canaux biliaires** soient suspectées.

Les mécanismes exacts reliant le lymphœdème à la cholestase ne sont pas entièrement compris. Une hypothèse propose que les défauts des **vaisseaux lymphatiques hépatiques** pourraient perturber le drainage de la bile, contribuant à la cholestase.

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'Aagenaes repose sur :

- **L'histoire familiale** et les antécédents médicaux.
- **Les examens cliniques**, notamment l'identification du lymphœdème et des signes de cholestase.
- **Les tests de laboratoire**, révélant une élévation des marqueurs hépatiques (bilirubine, phosphatases alcalines, gamma-GT) pendant les crises de cholestase.

- **L’imagerie**, comme la lymphangiographie, pour détecter les anomalies du système lymphatique.

Un **diagnostic différentiel** est crucial pour exclure d’autres causes de cholestase récurrente, comme la fibrose hépatique congénitale, l’atresie biliaire ou d'autres maladies génétiques.

Prise en charge et traitement

Le traitement du syndrome d’Aagenaes est principalement **symptomatique** et inclut :

1. **Gestion du lymphœdème** :
    - Compression avec des bandages ou des bas adaptés.
    - Drainage lymphatique manuel.
    - Mesures pour prévenir les infections cutanées.
2. **Gestion des épisodes de cholestase** :
    - Administration de suppléments vitaminiques (A, D, E, K) pour compenser la malabsorption des graisses.
    - Médicaments cholérétiques, comme l’acide ursodésoxycholique, pour améliorer le flux biliaire.
    - Prurit contrôlé par des antihistaminiques ou des résines échangeuses d’ions (cholestyramine).

Dans les cas avancés de cirrhose, une **transplantation hépatique** peut être envisagée.

Pronostic

Le pronostic du syndrome d’Aagenaes varie selon la sévérité des symptômes et la survenue de complications hépatiques. Avec une prise en charge adéquate, les patients peuvent maintenir une bonne qualité de vie, bien que le risque de complications graves, comme la cirrhose, reste préoccupant.

Recherche et perspectives

Les efforts de recherche se concentrent sur l’identification du gène responsable et les mécanismes moléculaires sous-jacents au syndrome d’Aagenaes. Une meilleure compréhension pourrait ouvrir la voie à des **thérapies ciblées**, notamment pour corriger les anomalies du drainage lymphatique et biliaire.

Le syndrome d’Aarskog

Le syndrome d’Aarskog, également appelé syndrome facio-génito-digital, est une maladie génétique rare caractérisée par des anomalies du développement affectant la stature, le visage, les organes génitaux, les mains, et parfois les fonctions cognitives. Décrit pour la première fois par le pédiatre norvégien Dagfinn Aarskog en 1970, ce syndrome est principalement lié à des mutations dans le gène FGD1.

Caractéristiques cliniques

Le syndrome d’Aarskog présente un tableau clinique variable, avec des manifestations allant de légères à sévères.

Signes faciaux

- **Hypertélorisme** : Une distance accrue entre les yeux.
- **Pont nasal élargi et plat**.
- **Philtrum long et proéminent** (rainure entre le nez et la lèvre supérieure).
- **Oreilles basses ou malformées**.
- **Micrognathie** : Une mâchoire inférieure réduite.
- Expression faciale caractéristique avec un visage rond ou triangulaire.

Anomalies génitales

- **Cryptorchidie** : Testicules non descendus.
- **Hypospadias** : Ouverture anormale de l’urètre sur la face inférieure du pénis.

- **Hypogonadisme** : Développement insuffisant des organes génitaux.

Anomalies squelettiques

- Taille inférieure à la moyenne (retard de croissance postnatal).
- **Brachydactylie** : Doigts courts.
- **Clinodactylie** : Incurvation du cinquième doigt.
- **Pieds plats**.
- Retard de maturation osseuse.

Autres caractéristiques

- **Développement cognitif** : Certains patients présentent un retard mental léger à modéré, des troubles d'apprentissage ou un déficit de l'attention.
- **Hernies** : Ombilicales ou inguinales.
- **Problèmes dentaires** : Malocclusion ou retard dans l'éruption des dents.

Causes et génétique

Le syndrome d'Aarskog est causé par des mutations dans le gène **FGD1**, situé sur le chromosome X (Xp11.22). Ce gène code pour une protéine impliquée dans le remodelage du cytosquelette cellulaire, essentiel au développement des tissus et des organes.

Transmission

- **Mode lié à l’X** : Les garçons sont généralement plus sévèrement affectés en raison de leur unique chromosome X. Les filles, qui possèdent deux chromosomes X, peuvent être asymptomatiques ou présenter des signes légers en tant que porteuses.
- Dans de rares cas, un mode autosomique dominant ou récessif est suspecté, mais la majorité des cas identifiés sont liés à l’X.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de caractéristiques cliniques, d’imagerie, et d’analyses génétiques.

1. **Examen clinique** :
    - Recherche des anomalies typiques (faciales, génitales, squelettiques).
2. **Radiographies** :
    - Pour évaluer les anomalies osseuses et la maturation squelettique retardée.
3. **Analyse génétique** :
    - Identification de mutations dans le gène **FGD1** par séquençage.
4. **Diagnostic différentiel** :
    - Il est essentiel d’exclure d'autres syndromes présentant des signes similaires, comme le syndrome de Noonan, le syndrome de Turner ou les dysplasies osseuses.

Prise en charge et traitement

Le traitement du syndrome d'Aarskog est symptomatique et multidisciplinaire, impliquant pédiatres, généticiens, chirurgiens, et autres spécialistes.

Croissance et développement

- Suivi régulier de la croissance pour détecter d'éventuels retards supplémentaires.
- **Hormone de croissance** : Peut être envisagée dans certains cas pour améliorer la taille finale.

Problèmes génitaux

- Chirurgie correctrice pour la cryptorchidie ou les anomalies génitales.

Anomalies squelettiques

- **Physiothérapie** pour améliorer la mobilité.
- Orthèses pour corriger les déformations des pieds.

Retard cognitif ou troubles d'apprentissage

- Soutien éducatif spécialisé.
- Thérapies comportementales pour les troubles du déficit de l'attention ou autres difficultés.

Autres interventions

- Chirurgie pour corriger les hernies ou les malocclusions dentaires.

- Suivi psychologique pour aider les enfants et leurs familles à gérer les défis sociaux et émotionnels liés à la maladie.

Pronostic

Le syndrome d’Aarskog est compatible avec une espérance de vie normale dans la plupart des cas. Cependant, les complications, telles que les anomalies dentaires, les troubles du comportement ou les problèmes génitaux, peuvent affecter la qualité de vie. Une prise en charge précoce et adaptée peut considérablement améliorer le pronostic fonctionnel et psychosocial.

Recherche et perspectives

La recherche sur le syndrome d’Aarskog se concentre sur la compréhension des mécanismes moléculaires liés à **FGD1** et sur l’identification de nouvelles mutations. Les approches thérapeutiques futures pourraient inclure des thérapies géniques pour corriger la mutation sous-jacente.

Le syndrome d’Aase

Le syndrome d’Aase, parfois appelé anémie hypoplasique congénitale d’Aase, est une maladie génétique rare caractérisée par une anémie due à une hypoplasie de la moelle osseuse et par diverses anomalies congénitales. Décrit pour la première fois en 1969 par Donald Aase et David Smith, ce syndrome fait partie des maladies hématologiques congénitales rares.

Manifestations cliniques

Le syndrome d’Aase se présente généralement par une association de troubles hématologiques et de malformations congénitales.

Anémie

L’une des caractéristiques principales du syndrome d’Aase est une **anémie hypoplasique**, due à une production insuffisante de globules rouges dans la moelle osseuse. Cette anémie se manifeste dès la naissance ou durant la petite enfance avec les signes suivants :

- Pâleur marquée.
- Fatigue et faiblesse.
- Retard de croissance chez les enfants.
- Dans les cas graves, une insuffisance cardiaque due à une anémie prolongée peut survenir.

Les autres lignées cellulaires (globules blancs et plaquettes) sont généralement épargnées, bien que des anomalies plus larges de la moelle osseuse puissent parfois être observées.

Anomalies congénitales

Le syndrome d'Aase est également associé à des malformations touchant divers systèmes :

- **Squelette** :
    - Malformations des pouces, qui peuvent être absents, triphalangés ou hypoplasiques.
    - Anomalies des os longs ou des articulations.
- **Cœur** :
    - Défauts cardiaques congénitaux, comme des communications interventriculaires ou interauriculaires.
- **Visage** :
    - Un visage triangulaire ou des traits dysmorphiques discrets.
- **Peau** et **cheveux** :
    - Peau pâle et fine.
    - Cheveux fragiles ou clairsemés.
- **Système gastro-intestinal** :
    - En cas rare, des anomalies structurelles peuvent être présentes, comme des atrésies intestinales.

Causes et génétique

Le syndrome d'Aase est considéré comme une maladie **génétique**, bien que son mode de transmission exact reste incertain. Dans certains cas, il semble être **autosomique dominant**, tandis que d'autres cas pourraient être sporadiques. Des mutations dans des gènes impliqués dans la régulation de la moelle osseuse et du développement embryonnaire sont suspectées, mais aucun gène unique n'a été identifié de manière définitive.

Certains chercheurs établissent un lien entre le syndrome d'Aase et des syndromes apparentés, comme le syndrome de Diamond-Blackfan, qui partage des caractéristiques similaires, notamment l'anémie due à une insuffisance médullaire.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques et biologiques, associés à des investigations complémentaires.

Tests biologiques

- **Hémogramme complet** : Anémie macrocytaire (globules rouges de grande taille) avec un faible taux de réticulocytes.
- **Ponction ou biopsie médullaire** : Hypoplasie de la moelle osseuse avec une réduction des précurseurs érythroïdes.
- **Tests génétiques** : Bien que les anomalies génétiques spécifiques ne soient pas clairement définies pour le

syndrome d’Aase, une recherche des mutations associées à des syndromes proches peut être effectuée.

Critères cliniques

- La combinaison de l’anémie avec des anomalies congénitales spécifiques est un indicateur clé.

Diagnostic différentiel

Il est essentiel d’exclure d’autres causes d’anémie congénitale, telles que :

- Le syndrome de Diamond-Blackfan.
- Les syndromes myélodysplasiques.
- Les aplasies médullaires constitutionnelles.

Gestion et traitement

Le traitement du syndrome d’Aase vise principalement à corriger l’anémie et à traiter les complications associées.

Transfusions sanguines

- Utilisées pour gérer les épisodes sévères d’anémie, en particulier chez les jeunes enfants.
- Une surveillance à long terme est nécessaire pour éviter une surcharge en fer.

Chélateurs de fer

- Nécessaires chez les patients recevant des transfusions répétées pour prévenir l'accumulation excessive de fer dans les organes vitaux.

Corticostéroïdes

- Peuvent être efficaces pour stimuler la production de globules rouges chez certains patients.

Greffe de moelle osseuse

- Envisagée dans les cas graves ou réfractaires au traitement médical, particulièrement lorsque la fonction de la moelle osseuse est significativement altérée.

Gestion des malformations congénitales

- Les malformations cardiaques, osseuses ou autres peuvent nécessiter une intervention chirurgicale ou des thérapies spécifiques.

Pronostic

Le pronostic du syndrome d'Aase dépend de la gravité des symptômes, notamment de l'anémie et des malformations associées. Avec un traitement approprié, de nombreux patients peuvent mener une vie relativement normale. Cependant, les complications, telles que la surcharge en fer due aux transfusions ou les anomalies cardiaques non corrigées, peuvent réduire l'espérance de vie.

Recherche et perspectives

La recherche sur le syndrome d’Aase se concentre sur l’identification des mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents. Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait ouvrir la voie à des **thérapies ciblées**, réduisant ainsi la dépendance aux transfusions et améliorant la qualité de vie des patients.

Le syndrome d'ABCD

Le syndrome d'ABCD (Albinism-Black Lock-Cell Migration Disorder) est une maladie génétique rare caractérisée par une triade unique : l’albinisme partiel ou oculocutané, une mèche noire de cheveux (black lock), et des anomalies liées à la migration cellulaire, affectant principalement le développement du système nerveux et d'autres structures corporelles.

Ce syndrome, encore peu documenté, s'inscrit dans le cadre des troubles liés aux anomalies de la pigmentation et de la migration cellulaire. Il pourrait partager des similitudes avec d'autres conditions telles que le syndrome de Waardenburg et les troubles de la crête neurale.

Manifestations cliniques

Les caractéristiques du syndrome d’ABCD varient en sévérité selon les individus, mais les manifestations principales incluent :

1. Albinisme partiel ou oculocutané

- Peau claire avec une pigmentation réduite, bien que des zones de pigmentation normale puissent persister.
- Cheveux très clairs, parfois entrecoupés de mèches pigmentées, sauf pour la mèche noire caractéristique.
- Anomalies oculaires fréquentes :

- Nystagmus (mouvements oculaires involontaires).
- Hypopigmentation de l’iris.
- Réduction de l’acuité visuelle ou photophobie.

2. Mèche noire de cheveux ("black lock")

- Une mèche noire bien définie, souvent située au niveau du front ou de la région temporale.
- Ce signe distinctif pourrait résulter d’une activité pigmentaire localisée dans les mélanocytes.

3. Troubles liés à la migration cellulaire

Les anomalies de migration cellulaire sont dues à des défauts dans les cellules dérivées de la crête neurale, ce qui entraîne :

- **Développement neurologique altéré** :
  - Retard intellectuel ou développemental dans certains cas.
  - Hypotonie ou hypertonie musculaire.
- **Anomalies craniofaciales** :
  - Hypertélorisme (yeux largement espacés).
  - Pont nasal plat ou large.
  - Oreilles basses ou dysmorphiques.
- **Troubles auditifs** : Perte auditive neurosensorielle, souvent asymétrique.
- **Anomalies gastro-intestinales** : Possible association avec des troubles comme l’aganglionose intestinale (ex. maladie de Hirschsprung).

4. Autres caractéristiques associées

- Anomalies des membres ou des doigts, tels que des syndactylies ou polydactylies.
- Cardiopathies congénitales, présentes dans certains cas.

Causes et génétique

Le syndrome d'ABCD est probablement causé par des mutations affectant des gènes impliqués dans la pigmentation, le développement neuronal et la migration cellulaire. Les gènes candidats incluent des gènes liés à la crête neurale et à la synthèse des mélanocytes, comme :

- **MITF** : Facteur de transcription crucial pour la différenciation des mélanocytes et des cellules de la crête neurale.
- **SOX10** : Gène impliqué dans le développement des cellules pigmentaires et neuronales.
- **EDNRB/EDN3** : Associés aux troubles de migration cellulaire comme la maladie de Hirschsprung.

Le mode de transmission est souvent **autosomique dominant**, bien que des cas sporadiques ou liés à des mutations de novo aient été décrits.

Diagnostic

1. Évaluation clinique

- Observation des caractéristiques phénotypiques, notamment la mèche noire, les anomalies pigmentaires, et les signes neurologiques ou faciaux.
- Examen ophtalmologique détaillé pour évaluer l’hypopigmentation rétinienne et les anomalies associées.

2. Tests génétiques

- Séquençage ciblé des gènes associés à la pigmentation et à la crête neurale (ex. MITF, SOX10).
- Analyse chromosomique pour exclure d’autres syndromes complexes.

3. Examens complémentaires

- Imagerie cérébrale : IRM pour détecter des anomalies structurales liées à la migration cellulaire.
- Audiogramme : Évaluation de la perte auditive neurosensorielle.
- Biopsie intestinale en cas de suspicion de maladie de Hirschsprung.

Gestion et traitement

Le traitement du syndrome d'ABCD est principalement symptomatique et repose sur une approche multidisciplinaire.

Gestion des anomalies pigmentaires

- Protection solaire stricte pour prévenir les dommages cutanés liés à l'hypopigmentation.
- Correction visuelle et aides optiques pour les anomalies oculaires.

Interventions chirurgicales

- Réparation des malformations craniofaciales ou des anomalies des membres.
- Correction des anomalies gastro-intestinales (ex. chirurgie pour la maladie de Hirschsprung).

Réhabilitation neurologique

- Thérapies physiques, occupationnelles et éducatives pour améliorer le développement moteur et cognitif.

Suivi auditif

- Prothèses auditives ou implants cochléaires pour corriger la perte auditive.

Pronostic

Le pronostic dépend de la gravité des manifestations. Les cas légers peuvent mener à une vie relativement normale avec un suivi approprié, tandis que les formes plus graves peuvent entraîner des complications chroniques, notamment neurologiques et gastro-intestinales.

Perspectives de recherche

Les recherches sur le syndrome d’ABCD se concentrent sur l’identification des mécanismes moléculaires et génétiques sous-jacents, en mettant l’accent sur :

- La compréhension des rôles spécifiques des gènes MITF et SOX10.
- Le développement de thérapies géniques ciblées pour corriger les mutations génétiques.
- L’amélioration des outils de diagnostic précoce pour une meilleure prise en charge.

L'abcès aseptique cortico-sensible

L'**abcès aseptique cortico-sensible** est une affection rare appartenant au groupe des maladies inflammatoires, caractérisée par la formation d'abcès non infectieux dans divers tissus, principalement le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. Ces abcès, bien qu'ils ressemblent cliniquement et radiologiquement à des abcès infectieux, ne contiennent pas de micro-organismes pathogènes et répondent de manière spectaculaire au traitement par corticostéroïdes.

Ce syndrome est souvent associé à des maladies inflammatoires sous-jacentes, telles que les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (MICI), en particulier la maladie de Crohn, ou à des pathologies auto-immunes.

Manifestations cliniques

Les signes cliniques de l'abcès aseptique cortico-sensible peuvent varier selon les organes touchés, mais les symptômes généraux incluent :

Symptômes systémiques

- **Fièvre persistante** malgré une antibiothérapie empirique.
- **Fatigue chronique** et malaise général.
- **Amaigrissement** progressif.

Symptômes spécifiques

- **Douleurs abdominales** : Localisées principalement dans l’hypochondre droit (foie) ou gauche (rate).
- **Hépato-splénomégalie** : Détectable à l’examen clinique dans certains cas.
- **Lymphadénopathie** : Ganglions hypertrophiés et parfois sensibles.

Pathogenèse

Les mécanismes physiopathologiques de l'abcès aseptique cortico-sensible restent mal compris. Les hypothèses incluent :

1. **Inflammation auto-immune** : Dysrégulation du système immunitaire conduisant à une réponse inflammatoire exagérée localisée.
2. **Anomalies des neutrophiles** : Dysfonctionnement de ces cellules immunitaires, souvent observé dans la maladie de Crohn, contribuant à la formation de collections inflammatoires stériles.
3. **Complication des MICI** : La maladie de Crohn est particulièrement liée à ces abcès, suggérant un lien entre l’inflammation intestinale et la formation d'abcès extra-intestinaux.

Diagnostic

Le diagnostic d'un abcès aseptique cortico-sensible repose sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques.

Examen clinique

- Fièvre persistante et douleurs localisées.
- Absence de signes directs d’infection bactérienne ou fongique.

Imagerie

- **Tomodensitométrie (TDM)** ou **IRM** : Identifient des collections hypodenses ou hyperintenses évoquant des abcès. Ces collections sont souvent bien délimitées, sans gaz intra-lésionnel ni signes de diffusion infectieuse.

Biologie

- **Inflammation systémique** : Syndrome inflammatoire biologique marqué par une élévation de la CRP et de la vitesse de sédimentation.
- **Cultures négatives** : Absence de pathogènes dans les prélèvements d'abcès, que ce soit par ponction ou hémocultures.

Critère thérapeutique

- Réponse spectaculaire aux corticostéroïdes, souvent observée dans les 48 à 72 heures suivant l’instauration du traitement.

Diagnostic différentiel

Les abcès aseptiques doivent être différenciés des abcès infectieux classiques, des granulomatoses inflammatoires et des lésions tumorales.

Traitement

La prise en charge repose sur l'utilisation de **corticostéroïdes**, en combinaison avec un traitement de la pathologie sous-jacente.

Corticothérapie

- **Prednisone ou méthylprednisolone** : En doses initiales élevées, avec réduction progressive sur plusieurs semaines.
- Réponse rapide avec disparition des symptômes et réduction des collections inflammatoires visibles à l'imagerie.

Traitement des pathologies sous-jacentes

- **Maladies inflammatoires chroniques de l’intestin** : Introduction ou ajustement de traitements

immunomodulateurs ou biologiques, tels que les anti-TNF (ex. infliximab).
- **Pathologies auto-immunes** : Utilisation d’immunosuppresseurs spécifiques adaptés à la maladie.

Antibiothérapie

Elle est généralement inutile, sauf si une infection bactérienne concomitante est suspectée.

Pronostic

Avec une prise en charge appropriée, le pronostic des abcès aseptiques cortico-sensibles est favorable. Cependant, des récidives peuvent survenir si la maladie inflammatoire sous-jacente reste active ou mal contrôlée. Une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière est essentielle pour prévenir les complications.

Perspectives de recherche

Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes immunopathologiques de cette condition et pour identifier des biomarqueurs spécifiques permettant un diagnostic plus rapide. La recherche sur le lien entre les dysfonctions des neutrophiles et les abcès aseptiques pourrait également ouvrir la voie à de nouvelles options thérapeutiques ciblées.

Le syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage

Le **syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage** est une maladie rare associée à une combinaison unique de troubles neurologiques et vasculaires. Décrit pour la première fois par Abdallat, Davis, et Farrage, ce syndrome regroupe des signes cliniques tels que des infarctus cérébraux récurrents, des anomalies vasculaires, et des troubles neurologiques progressifs. Son étiologie reste mal comprise, bien qu'il soit souvent associé à des anomalies de la régulation vasculaire.

Caractéristiques cliniques

Les principales manifestations du syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage incluent :

1. Troubles neurologiques

- **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)** : Le syndrome se manifeste souvent par des infarctus cérébraux multiples, affectant différentes zones du cerveau.
- **Déficits neurologiques focaux** : Troubles moteurs (hémiplégie, parésie), troubles sensoriels, et aphasie selon les régions cérébrales atteintes.
- **Épilepsie** : Convulsions récurrentes dans certains cas.

- **Encéphalopathie progressive** : Altération de l'état mental et détérioration cognitive progressive.

2. Signes vasculaires

- **Vasculopathie cérébrale** : Anomalies des vaisseaux sanguins cérébraux, détectées à l'angiographie, telles que des sténoses, des occlusions, ou des micro-anévrismes.
- **Ischémie cérébrale chronique** : Liée à des défauts dans l'apport sanguin aux structures cérébrales critiques.

3. Autres symptômes

- **Maux de tête chroniques** : Migraines fréquentes ou céphalées persistantes.
- **Ataxie** : Perte de coordination motrice due à l'atteinte des structures cérébelleuses.
- **Signes systémiques** : Bien que rares, des atteintes des vaisseaux périphériques ou des organes peuvent être présentes.

Étiologie et pathogénie

L'origine du syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage reste inconnue, mais plusieurs mécanismes ont été proposés :

1. Origine vasculaire

La maladie semble être liée à des anomalies de la régulation des vaisseaux sanguins cérébraux, possiblement dues à :

- **Dysfonction endothéliale** : Affectant la perméabilité et la réactivité vasculaire.
- **Microangiopathie** : Dégénérescence des petits vaisseaux sanguins du cerveau.

2. Facteurs génétiques

Bien que le rôle génétique ne soit pas clairement établi, certains cas familiaux suggèrent une prédisposition héréditaire, potentiellement autosomique dominante ou récessive.

3. Facteurs immunologiques

Certains chercheurs postulent un rôle de l’inflammation vasculaire (vascularite) ou une activation anormale du système immunitaire.

4. Lien avec d'autres syndromes

Le syndrome présente des similitudes avec d'autres maladies comme :

- Le syndrome de moyamoya (sténose progressive des artères cérébrales).
- Les encéphalopathies vasculaires auto-immunes.

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage repose sur une combinaison de critères cliniques, d’imagerie, et d’exclusion d’autres pathologies.

1. Critères cliniques

- Présence d'infarctus cérébraux récurrents avec déficits neurologiques.
- Anomalies neurologiques chroniques (épilepsie, ataxie).
- Absence de cause infectieuse ou métabolique expliquant les symptômes.

2. Imagerie cérébrale

- **IRM cérébrale** : Montre des infarctus multiples ou des lésions ischémiques dans des territoires vasculaires différents.
- **Angiographie cérébrale** : Détecte des anomalies vasculaires (sténoses, occlusions).

3. Examens biologiques

- Tests pour exclure une vascularite systémique (anticorps anti-nucléaires, ANCA).
- Évaluation des facteurs de coagulation pour exclure une thrombophilie.

4. Biopsie (rarement utilisée)

- Biopsie vasculaire ou cérébrale pour confirmer une éventuelle vascularite ou pathologie endothéliale.

Traitement

Le traitement du syndrome d'Abdallat-Davis-Farrage reste empirique et vise principalement à prévenir les récidives d’AVC et à gérer les complications neurologiques.

1. Thérapie antithrombotique

- **Aspirine** ou anticoagulants oraux pour réduire le risque d’infarctus cérébraux récurrents.

2. Corticostéroïdes et immunosuppresseurs

- Utilisés en cas de suspicion de vascularite ou de composante inflammatoire sous-jacente.

3. Thérapies symptomatiques

- Antiépileptiques pour contrôler les convulsions.
- Rééducation physique et cognitive pour améliorer les déficits neurologiques.

4. Approches expérimentales

- Angioplastie ou interventions vasculaires pour améliorer la perfusion cérébrale dans les cas graves.

Pronostic

Le pronostic varie considérablement selon la sévérité des atteintes neurologiques et vasculaires. Une prise en charge précoce et appropriée peut améliorer les résultats, mais des récidives et une progression des déficits restent possibles.

Recherche et perspectives

La recherche actuelle se concentre sur :

- L’identification des bases génétiques et moléculaires du syndrome.
- L’étude des mécanismes immunologiques et inflammatoires impliqués.
- Le développement de thérapies ciblées pour prévenir les récidives d’AVC.

L’abêtalipoprotéinémie

L’abêtalipoprotéinémie, également connue sous le nom de syndrome de Bassen-Kornzweig, est une maladie génétique rare affectant le métabolisme des lipides. Elle se caractérise par une incapacité à synthétiser les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B (apoB), conduisant à des perturbations dans le transport des graisses et des vitamines liposolubles dans l'organisme. Découverte initialement en 1950, cette pathologie a suscité un grand intérêt en raison de son impact multisystémique.

Caractéristiques génétiques et mécanismes physiopathologiques

1. Cause génétique

L’abêtalipoprotéinémie est causée par des mutations dans le gène **MTTP** (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) situé sur le chromosome 4. Le gène MTTP code pour une protéine essentielle au transfert des triglycérides et au bon assemblage des lipoprotéines riches en apoB, telles que les **chylomicrons**, les **VLDL** (lipoprotéines de très basse densité) et les **LDL** (lipoprotéines de basse densité).

2. Physiopathologie

- L'absence de MTTP empêche l'assemblage et la sécrétion des chylomicrons par les entérocytes et des VLDL par les hépatocytes.

- Cela entraîne une **malabsorption des graisses** et une carence en **vitamines liposolubles** (A, D, E, K).
- À long terme, ces carences provoquent des complications systémiques, affectant principalement les systèmes nerveux, musculaire, et digestif.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'abêtalipoprotéinémie apparaissent généralement dès l'enfance et s'aggravent en l'absence de traitement.

1. Manifestations gastro-intestinales

- **Stéatorrhée** : Présence de graisses dans les selles, souvent volumineuses et malodorantes.
- **Malabsorption** : Retard de croissance et insuffisance pondérale chez les enfants.

2. Troubles neurologiques

- **Neuropathie périphérique** : Faiblesse musculaire, paresthésies, et diminution des réflexes tendineux.
- **Ataxie spinocérébelleuse** : Trouble de coordination des mouvements, dû à la dégénérescence des axones spinocérébelleux.
- **Rétinopathie pigmentaire** : Réduction de la vision nocturne et perte progressive de la vision périphérique.

3. Manifestations hématologiques

- **Acanthocytose** : Présence d’érythrocytes en forme de spicules dans le sang, due à des anomalies membranaires liées au déficit en lipides.

4. Carences en vitamines liposolubles

- **Vitamine A** : Trouble de la vision nocturne.
- **Vitamine D** : Ostéomalacie ou rachitisme.
- **Vitamine E** : Neuropathie périphérique et ataxie.
- **Vitamine K** : Troubles de la coagulation (hémorragies).

Diagnostic

Le diagnostic de l’abêtalipoprotéinémie repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et génétiques.

1. Examens biologiques

- Hypocholestérolémie sévère (<50 mg/dL).
- Absence de lipoprotéines contenant l’apoB dans le sérum.
- Stéatorrhée confirmée par l'analyse des selles.

2. Biopsie intestinale

- Accumulation de triglycérides dans les entérocytes, visualisée en microscopie électronique.

3. Tests génétiques

- Recherche de mutations dans le gène MTTP pour confirmer le diagnostic.

4. Imagerie et électrophysiologie

- IRM cérébrale pour évaluer les atteintes neurologiques.
- Électromyogramme pour confirmer la neuropathie périphérique.

Traitement

Le traitement de l’abêtalipoprotéinémie repose sur des approches diététiques et pharmacologiques visant à prévenir les complications liées aux carences.

1. Régime alimentaire

- **Restriction des graisses à longue chaîne** : Limitation des graisses alimentaires pour réduire les symptômes digestifs.
- **Supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (MCT)** : Ces graisses peuvent être absorbées directement sans nécessiter l'assemblage des chylomicrons.

2. Supplémentation en vitamines liposolubles

- Administration de doses élevées de vitamines A, D, E, et K pour compenser leur malabsorption.

3. Traitement symptomatique

- Physiothérapie et rééducation pour les troubles neuromusculaires.
- Suivi ophtalmologique pour prévenir la progression de la rétinopathie.

4. Traitements expérimentaux

- Thérapies géniques et nouvelles approches pharmacologiques ciblant la protéine MTTP, encore en phase de recherche.

Pronostic

Avec une prise en charge précoce et une adhésion stricte au traitement, les patients peuvent éviter de nombreuses complications graves. Cependant, l'évolution neurologique et visuelle reste un défi majeur, soulignant l'importance du dépistage précoce.

Perspectives de recherche

Les efforts actuels en recherche se concentrent sur :

- La compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à l’abêtalipoprotéinémie.
- Le développement de traitements ciblés pour restaurer la fonction de la protéine MTTP.
- L'exploration des thérapies géniques pour corriger la mutation causale.

Le syndrome ablépharie-macrostomie

Le syndrome ablépharie-macrostomie est une anomalie congénitale extrêmement rare caractérisée par une association spécifique de malformations craniofaciales. Les principaux traits de ce syndrome incluent l’absence partielle ou totale des paupières (ablépharie) et une ouverture anormalement large de la bouche (macrostomie). Bien que son étiologie précise reste méconnue, ce syndrome est parfois observé en association avec d'autres anomalies structurelles dans le cadre de syndromes plus complexes.

Manifestations cliniques

Le syndrome ablépharie-macrostomie se manifeste par un spectre de malformations qui varient en sévérité. Les caractéristiques principales sont les suivantes :

1. Ablépharie

- L’ablépharie désigne l’absence congénitale de paupières.
- Les cas peuvent aller d’une hypoplasie (développement incomplet des paupières) à une absence complète.
- Cette malformation expose la surface oculaire, entraînant des complications comme la kératite ou la xérophtalmie.

2. Macrostomie

- La macrostomie correspond à une fente buccale élargie, résultant d'un défaut de fusion des processus maxillaires et mandibulaires au cours du développement embryonnaire.
- Elle peut affecter la symétrie faciale et causer des difficultés fonctionnelles, telles que des problèmes d'alimentation ou de parole.

3. Anomalies associées

- Malformations craniofaciales : fente palatine, micrognathie (petite mâchoire), hypertélorisme (espacement excessif des yeux).
- Anomalies auriculaires : microtie (oreilles petites ou malformées) ou aplasie de l'oreille externe.
- Anomalies des membres : syndactylie (fusion des doigts ou orteils) ou polydactylie (doigts ou orteils supplémentaires).
- Problèmes neurologiques : retard de développement ou troubles neurologiques parfois signalés.

Physiopathologie et étiologie

Le syndrome ablépharie-macrostomie est généralement sporadique, bien que des cas familiaux aient été rapportés, suggérant une potentielle base génétique.

1. Anomalies du développement embryonnaire

- Les structures affectées dérivent principalement des **arcs pharyngiens** et des **plis ectodermiques** au cours de l’embryogenèse.
- Un défaut dans la migration ou la différenciation cellulaire pendant le développement des tissus faciaux est suspecté.

2. Causes génétiques

- Des mutations dans les gènes impliqués dans le développement craniofacial, comme **TCOF1** (lié au syndrome de Treacher Collins) ou des gènes impliqués dans la signalisation des voies WNT et SHH, pourraient jouer un rôle.
- Cependant, aucun gène spécifique n’a été définitivement identifié pour ce syndrome.

3. Facteurs environnementaux

- Une exposition à des agents tératogènes (alcool, médicaments, toxines) au cours du premier trimestre de la grossesse pourrait contribuer à l’apparition de ces malformations.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l’observation clinique des anomalies caractéristiques et l’exclusion d’autres syndromes similaires.

1. Examen clinique

- Une évaluation complète des malformations faciales et corporelles est essentielle.
- La prise en charge ophtalmologique est cruciale en cas d’ablépharie pour prévenir les complications oculaires.

2. Imagerie

- **IRM** et **scanner craniofacial** : permettent une évaluation précise des structures osseuses et des tissus mous affectés.
- **Échographie prénatale** : peut parfois détecter des anomalies faciales sévères au cours de la grossesse.

3. Analyse génétique

- Des tests génétiques ciblés peuvent être envisagés pour identifier des syndromes associés ou des mutations contributives.

Diagnostic différentiel

Le syndrome ablépharie-macrostomie doit être distingué d'autres syndromes congénitaux présentant des malformations similaires :

- **Syndrome de Treacher Collins** : caractérisé par une hypoplasie mandibulaire et des anomalies auriculaires.
- **Séquence de Pierre Robin** : associée à une fente palatine et une micrognathie.

- **Syndrome oculo-auriculo-vertébral (syndrome de Goldenhar)** : incluant des anomalies craniofaciales et vertébrales.

Traitement et prise en charge

Le traitement du syndrome ablépharie-macrostomie est multidisciplinaire et vise à corriger les malformations fonctionnelles et esthétiques.

1. Prise en charge ophtalmologique

- En cas d'ablépharie, la protection des yeux est essentielle. Des **gouttes lubrifiantes** ou des **larmes artificielles** sont utilisées pour éviter la sécheresse oculaire et prévenir les ulcères cornéens.
- Une reconstruction chirurgicale des paupières peut être réalisée pour protéger les yeux.

2. Chirurgie reconstructive

- **Macrostomie** : Réduction chirurgicale de la fente buccale pour restaurer la fonction et l'apparence.
- **Fente palatine** ou anomalies dentaires : Traitement orthodontique et chirurgie maxillo-faciale au besoin.

3. Thérapies de soutien

- **Orthophonie** : En cas de difficultés d'alimentation ou de parole.

- **Soutien développemental** : Si des retards cognitifs ou moteurs sont présents.

Pronostic

Le pronostic dépend de la sévérité des malformations et des interventions précoces. Avec une prise en charge appropriée, de nombreux patients peuvent avoir une vie fonctionnelle satisfaisante. Cependant, les anomalies sévères ou les complications associées (comme les infections oculaires chroniques) peuvent affecter la qualité de vie.

Perspectives de recherche

Les efforts de recherche se concentrent sur :

- L’identification des bases génétiques et moléculaires de ce syndrome.
- Le développement de techniques chirurgicales et de biomatériaux pour des reconstructions faciales plus efficaces.
- Une meilleure compréhension des mécanismes du développement embryonnaire afin de prévenir ces anomalies.

Le syndrome d'Abruzzo-Erickson

Le syndrome d'Abruzzo-Erickson, également appelé pseudo-trisomie 13, est une maladie génétique rare qui partage des caractéristiques avec la trisomie 13 (syndrome de Patau), mais sans altérations chromosomiques identifiables. Décrit pour la première fois en 1977 par Abruzzo et Erickson, ce syndrome est associé à des anomalies congénitales complexes, une dysmorphie faciale et des retards développementaux, souvent sévères.

Caractéristiques cliniques

Les patients atteints du syndrome d'Abruzzo-Erickson présentent une combinaison de signes cliniques caractéristiques, parmi lesquels :

- **Dysmorphisme facial** : fentes labiales et palatines, microcéphalie, hypertélorisme (augmentation de l’écart entre les yeux), et oreilles dysplasiques.
- **Malformations des membres** : polydactylie post-axiale (doigts supplémentaires du côté ulnaire ou fibulaire), clinodactylie et hypoplasie des doigts ou des orteils.
- **Déficiences neurologiques** : retard mental sévère, troubles du développement moteur et parfois crises épileptiques.
- **Anomalies viscérales** : malformations cardiaques (comme une communication interventriculaire ou une persistance du canal artériel), anomalies rénales

(comme une hypoplasie ou une duplication rénale) et parfois des anomalies gastro-intestinales.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l’évaluation clinique et les examens paracliniques. Contrairement au syndrome de Patau, aucune anomalie chromosomique spécifique n'est retrouvée lors du caryotype standard. Cependant, l’analyse moléculaire (comme le séquençage de nouvelle génération) peut révéler des mutations impliquant des gènes critiques pour le développement embryonnaire.

Différenciation avec la trisomie 13

Bien que les deux syndromes partagent plusieurs manifestations cliniques, notamment la polydactylie et les malformations faciales, la trisomie 13 est causée par une copie supplémentaire du chromosome 13. À l’inverse, le syndrome d’Abruzzo-Erickson semble résulter d’anomalies génétiques plus subtiles, non détectables via le caryotype classique. L’absence d’un marqueur chromosomique rend ce syndrome difficile à identifier.

Prise en charge

La prise en charge du syndrome d’Abruzzo-Erickson est symptomatique et multidisciplinaire. Elle implique :

1. **Chirurgie réparatrice** : pour les anomalies congénitales, telles que les fentes labiales ou les malformations cardiaques.
2. **Soins neurologiques** : traitement des convulsions, thérapies cognitives et soutien éducatif spécialisé.
3. **Surveillance médicale régulière** : pour prévenir ou traiter les complications associées aux malformations viscérales.
4. **Soutien psychosocial** : pour accompagner les familles dans la gestion de cette maladie rare.

Pronostic

Le pronostic des patients atteints du syndrome d'Abruzzo-Erickson varie en fonction de la sévérité des anomalies congénitales et de la qualité des soins médicaux. Les patients présentant des malformations sévères, en particulier cardiaques ou neurologiques, peuvent avoir une espérance de vie réduite. Cependant, avec une prise en charge adéquate, certains atteignent l’âge adulte.

Perspectives de recherche

Le syndrome d’Abruzzo-Erickson demeure sous-diagnostiqué en raison de sa rareté et du manque de critères diagnostiques précis. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour identifier les bases génétiques et comprendre les mécanismes sous-jacents. Cela pourrait permettre un diagnostic plus

précoce, des conseils génétiques appropriés et l’élaboration de traitements ciblés.

Le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

L'absence congénitale d'utérus et de vagin, connue sous le nom de syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), est une anomalie rare affectant les femmes à la naissance. Cette condition se manifeste par un développement incomplet ou une absence totale des structures dérivées des canaux de Müller, responsables de la formation de l'utérus, du col de l'utérus et du tiers supérieur du vagin. Malgré cette absence, les femmes atteintes du syndrome de MRKH présentent des caractéristiques sexuelles secondaires normales, car les ovaires et leur fonction hormonale sont intacts.

Épidémiologie

Le syndrome de MRKH affecte environ **1 femme sur 4 500 à 5 000 naissances féminines**. Il est souvent diagnostiqué à l'adolescence, lorsque les jeunes filles consultent pour une aménorrhée primaire (absence de règles).

Pathophysiologie

Le syndrome de MRKH résulte d’une interruption du développement embryologique des canaux de Müller entre la 5e et la 7e semaine de gestation. Les causes précises restent mal comprises, bien qu’une composante génétique soit suspectée. Dans certains cas, des mutations ou des

microdélétions dans des gènes impliqués dans le développement mullerien (par exemple **WNT4**, **HOXA13**, ou **LHX1**) ont été identifiées.

Classification

Le syndrome de MRKH est divisé en deux types :

1. **Type I** (forme isolée) : Absence des structures mulleriennes, mais avec des organes adjacents (reins, colonne vertébrale) normaux.
2. **Type II** (forme syndromique) : Anomalies associées, notamment rénales (agénésie ou ectopie), osseuses (scoliose ou anomalies vertébrales), auditives et parfois cardiaques.

Caractéristiques cliniques

Les principales caractéristiques du syndrome de MRKH incluent :

- **Aménorrhée primaire** : absence de règles chez une adolescente ayant des signes normaux de puberté (développement mammaire, pilosité pubienne).
- **Absence de vagin fonctionnel** : souvent découverte lors de la tentative d'un premier examen gynécologique ou d'un rapport sexuel.
- **Présence d'ovaires normaux** : les patientes ont une fonction hormonale normale et des taux d'œstrogènes

suffisants pour développer des caractères sexuels secondaires.

Des anomalies associées incluent :

- Malformations rénales (30-40 % des cas) : rein en fer à cheval, agénésie rénale unilatérale ou double système collecteur.
- Malformations osseuses (10-15 % des cas) : scoliose ou vertèbres fusionnées.
- Anomalies auditives et cardiaques plus rares.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs étapes :

1. **Anamnèse et examen clinique** : aménorrhée primaire chez une adolescente avec des caractères sexuels secondaires normaux.
2. **Imagerie** : une échographie pelvienne ou une IRM confirme l'absence de structures utérines et vaginales tout en évaluant les anomalies rénales et pelviennes.
3. **Tests génétiques** : dans certains cas, pour identifier des mutations spécifiques.

Prise en charge

La prise en charge du syndrome de MRKH est multidisciplinaire et vise à améliorer la qualité de vie des patientes. Elle comprend :

1. **Création d’un vagin fonctionnel** :
    - **Techniques non chirurgicales** : dilatateurs vaginaux progressifs, souvent considérés comme le traitement de première ligne.
    - **Chirurgie reconstructive** : vaginoplastie, utilisant des techniques comme la méthode de McIndoe (greffe cutanée) ou l’utilisation de tissus intestinaux (vaginoplastie colique).
2. **Soutien psychologique** : pour gérer l’impact émotionnel et social du diagnostic, notamment concernant la fertilité et l'identité féminine.
3. **Alternatives pour la maternité** : bien que ces femmes ne puissent pas porter d'enfant, elles peuvent devenir mères via la gestation pour autrui (GPA) ou l’adoption, en utilisant leurs ovocytes si les ovaires sont fonctionnels.

Pronostic

Avec un accompagnement adéquat, les patientes atteintes du syndrome de MRKH peuvent mener une vie sexuelle et émotionnelle épanouie. La prise en charge précoce des aspects médicaux et psychosociaux est essentielle pour leur bien-être.

Recherche actuelle

Les efforts actuels de recherche visent à mieux comprendre les bases génétiques et moléculaires du syndrome de MRKH. Des thérapies innovantes, comme l’utilisation de cellules souches

pour reconstruire un vagin fonctionnel, sont également explorées.

La dyskinésie ciliaire primitive

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare caractérisée par une anomalie structurelle ou fonctionnelle des cils motiles, qui entraîne une altération du transport mucociliaire. Les cils motiles jouent un rôle crucial dans l'élimination du mucus et des particules étrangères des voies respiratoires. Leur dysfonctionnement provoque une accumulation de mucus, entraînant des infections chroniques et des troubles respiratoires.

Épidémiologie

La prévalence de la DCP est estimée entre **1 sur 10 000 et 1 sur 20 000 naissances vivantes**, bien qu'elle soit probablement sous-diagnostiquée en raison de la méconnaissance de la maladie et de la variabilité des symptômes.

Mécanismes génétiques et pathophysiologie

La DCP est une maladie autosomique récessive, causée par des mutations dans plus de **40 gènes** identifiés à ce jour, impliqués dans la structure ou la fonction des cils. Les mutations les plus fréquentes concernent les gènes **DNAI1**, **DNAH5**, **CCNO**, et **HYDIN**. Ces gènes codent pour des protéines essentielles des bras de dynéine, des structures intraciliaires responsables du mouvement des cils.

La DCP entraîne un dysfonctionnement ciliaire qui se manifeste par :

1. Une diminution ou absence de battements ciliaires.
2. Une altération de la coordination ciliaire (asynchronisme).
3. Une production de mucus stagnante, favorisant les infections et l'inflammation.

Manifestations cliniques

Les symptômes de la DCP varient en gravité, mais les signes respiratoires sont les plus fréquents :

- **Infections des voies respiratoires supérieures** : sinusites chroniques, otites moyennes récurrentes avec ou sans perte auditive.
- **Infections des voies respiratoires inférieures** : bronchites chroniques et développement progressif de bronchectasies (dilatations irréversibles des bronches).
- **Rhinite chronique** : dès la naissance, elle peut se manifester par une détresse respiratoire néonatale inexpliquée.
- **Infertilité** : chez les hommes, due à des anomalies des flagelles des spermatozoïdes, et chez les femmes, en raison de troubles de la motilité des cils des trompes de Fallope.
- **Syndrome de Kartagener** : environ 50 % des patients atteints de DCP présentent une triade classique

associant une **dextrocardie** (ou situs inversus total), des sinusites chroniques et des bronchectasies.

D'autres symptômes incluent des toux chroniques productives, une anosmie ou hyposmie (diminution de l’odorat), et des complications auditives.

Diagnostic

Le diagnostic de la DCP repose sur plusieurs étapes :

1. **Clinique** : identification des symptômes évocateurs, tels que les infections respiratoires chroniques et les antécédents de détresse respiratoire néonatale.
2. **Tests fonctionnels** : mesure de la fréquence des battements ciliaires et analyse de la coordination ciliaire à l’aide de microscopes spécialisés.
3. **Examen ultrastructural** : observation des cils au microscope électronique, révélant des anomalies structurelles, comme l'absence des bras de dynéine.
4. **Tests génétiques** : séquençage de gènes impliqués dans la DCP, confirmant les mutations responsables.
5. **Dosage de l’oxyde nitrique nasal** : des niveaux extrêmement bas sont caractéristiques de la DCP.

Prise en charge

La gestion de la DCP est multidisciplinaire et axée sur le soulagement des symptômes et la prévention des complications :

1. **Hygiène respiratoire** : drainage bronchique régulier, kinésithérapie respiratoire et utilisation d’aides mécaniques, comme les vestes vibratoires ou les appareils de ventilation assistée.
2. **Traitement des infections** : antibiotiques pour les exacerbations infectieuses, basés sur les résultats des cultures.
3. **Vaccinations** : prévention des infections par des vaccinations régulières, notamment contre la grippe et le pneumocoque.
4. **Chirurgie** : dans les cas graves, des interventions comme la pose de tubes de drainage pour les otites ou une lobectomie en cas de bronchectasie localisée peuvent être nécessaires.
5. **Fertilité** : recours à des techniques de procréation médicalement assistée pour contourner les problèmes d’infertilité.

Pronostic

Avec une prise en charge adaptée, les patients atteints de DCP peuvent avoir une qualité de vie raisonnablement bonne. Cependant, le retard diagnostique peut aggraver les lésions pulmonaires et entraîner une progression vers une insuffisance respiratoire.

Recherche actuelle et perspectives

Les avancées en imagerie ciliaire, biologie moléculaire et génétique offrent de nouvelles perspectives pour un diagnostic plus précoce et précis. Des recherches sur des thérapies géniques et des agents pharmacologiques visant à restaurer la fonction ciliaire sont également en cours.

Le syndrome d’Abuelo-Forman-Rubin

Le syndrome d’Abuelo-Forman-Rubin (AFR) est une maladie génétique extrêmement rare, décrite pour la première fois par Abuelo, Forman et Rubin en 1983. Ce syndrome associe des anomalies cranio-faciales, des malformations des membres, un retard de développement et parfois des déficits intellectuels. Bien que peu de cas aient été rapportés dans la littérature médicale, ce syndrome est considéré comme une entité clinique distincte en raison de son tableau symptomatique caractéristique.

Épidémiologie

En raison de sa rareté, l’incidence exacte du syndrome d’Abuelo-Forman-Rubin est inconnue. Moins de 10 cas confirmés ont été rapportés dans la littérature médicale. Cette rareté contribue à un diagnostic difficile, souvent retardé ou confondu avec d’autres syndromes génétiques.

Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique du syndrome d’Abuelo-Forman-Rubin comprend une combinaison de symptômes caractéristiques :

1. **Dysmorphie cranio-faciale** :
    - Microcéphalie (taille réduite de la tête).

- Hypertélorisme (écart anormalement large entre les yeux).
- Fissures palpébrales obliques.
- Dysplasie auriculaire (malformation des oreilles).
- Palais ogival ou fentes palatines.

2. **Malformations des membres** :
    - Polydactylie pré-axiale ou post-axiale (doigts ou orteils surnuméraires).
    - Hypoplasie ou aplasie des phalanges.
    - Syndactylie (fusion des doigts ou des orteils).
3. **Retard de développement et déficiences cognitives** :
    - Retard psychomoteur.
    - Retard du langage, parfois associé à des déficiences intellectuelles légères à modérées.
4. **Autres anomalies** :
    - Malformations cardiaques congénitales dans certains cas.
    - Anomalies rénales ou uro-génitales dans de rares cas.

Étiologie et génétique

Le syndrome d’Abuelo-Forman-Rubin est suspecté d’avoir une transmission autosomique récessive, bien que les gènes impliqués restent inconnus. L’identification de mutations spécifiques n’a pas encore été réalisée, probablement en raison

du faible nombre de cas et de la complexité des techniques génomiques appliquées à des maladies ultra-rares.

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'Abuelo-Forman-Rubin repose sur :

1. **Anamnèse et observation clinique** : mise en évidence des anomalies caractéristiques.
2. **Imagerie** : radiographies des membres pour identifier les malformations osseuses spécifiques.
3. **Analyse génétique** : bien que le gène précis ne soit pas identifié, un séquençage génétique complet peut aider à exclure d'autres syndromes présentant des traits similaires.
4. **Tests associés** : évaluation cardiaque et rénale pour détecter d'éventuelles anomalies internes.

Prise en charge

La prise en charge du syndrome d'Abuelo-Forman-Rubin est multidisciplinaire et vise principalement à améliorer la qualité de vie des patients. Elle comprend :

1. **Orthopédie et réhabilitation** : traitement des malformations des membres, avec recours possible à la chirurgie reconstructive.

2. **Orthophonie et thérapies éducatives** : prise en charge précoce du retard de développement et des troubles du langage.
3. **Surveillance médicale régulière** : pour dépister et gérer les complications cardiaques, rénales ou autres.
4. **Soutien psychosocial** : accompagnement des familles dans la gestion des défis liés à une maladie ultra-rare.

Recherche et perspectives

En raison de la rareté du syndrome d'Abuelo-Forman-Rubin, la recherche est limitée, mais l'avènement des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) offre de nouvelles perspectives. L'identification des gènes responsables permettrait :

- Un diagnostic moléculaire précoce et précis.
- Une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques.
- L'élaboration éventuelle de traitements ciblés.

Conclusion

Le syndrome d'Abuelo-Forman-Rubin illustre les défis posés par les maladies génétiques ultra-rares, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Une meilleure sensibilisation parmi les cliniciens, combinée à des avancées dans la génétique moléculaire, est essentielle pour améliorer le diagnostic et les soins des patients atteints.

L’acanthocytose

L’acanthocytose est une anomalie morphologique des globules rouges (érythrocytes), caractérisée par la présence de cellules en forme d’étoile ou d’épine, appelées acanthocytes, dans le sang périphérique. Cette condition est souvent associée à des pathologies sous-jacentes, notamment des troubles métaboliques, neurologiques et hématologiques. Les acanthocytes reflètent une perturbation de la membrane cellulaire des globules rouges, résultant d’anomalies lipidiques ou protéiques.

Épidémiologie

L’acanthocytose est un phénomène rare et non spécifique, pouvant être observé dans diverses conditions pathologiques. Certaines formes héréditaires, telles que l’acanthocytose neuroacanthocytaire ou la maladie de McLeod, sont encore plus rares, avec une prévalence estimée à moins de **1 cas sur 1 million**.

Physiopathologie

Les acanthocytes se forment à la suite de perturbations dans la composition lipidique ou protéique de la membrane des globules rouges. Ces perturbations peuvent être dues à :

1. **Anomalies lipidiques** : déséquilibre entre le cholestérol et les phospholipides membranaires, altérant la fluidité et la stabilité de la membrane.

2. **Défauts protéiques** : mutations génétiques affectant les protéines structurelles de la membrane ou du cytosquelette des érythrocytes.

Les acanthocytes sont souvent rigides, ce qui les rend plus susceptibles d'être détruits dans la circulation, entraînant une anémie hémolytique dans certains cas.

Causes et classifications

L'acanthocytose peut être classée en fonction de ses causes sous-jacentes, qui incluent des affections héréditaires et acquises.

Formes héréditaires

1. **Syndrome de neuroacanthocytose** :
    - Groupe de troubles neurodégénératifs associés à des acanthocytes.
    - Comprend des pathologies telles que :
        - **Chorée-acanthocytose** : une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans le gène **VPS13A**, caractérisée par des mouvements involontaires, des troubles psychiatriques et des myopathies.
        - **Syndrome de McLeod** : lié au chromosome X, causé par une mutation dans le gène **XK**, associant

acanthocytose, hémolyse légère et anomalies neuromusculaires.
    - Symptômes neurologiques : chorée, dystonie, troubles psychiatriques, convulsions et dégénérescence musculaire.
2. **Abêtalipoprotéinémie** (ou maladie de Bassen-Kornzweig) :
    - Maladie autosomique récessive due à des mutations dans le gène **MTTP**, entraînant un déficit en lipoprotéines riches en triglycérides.
    - Symptômes : malabsorption, neuropathie, rétinite pigmentaire et présence d'acanthocytes.
3. **Hypobêtalipoprotéinémie** :
    - Trouble autosomique dominant ou récessif causé par des mutations dans le gène **APOB**.
    - Similaire à l'abêtalipoprotéinémie, mais généralement moins sévère.

Formes acquises

1. **Maladies du foie** : la cirrhose et la cholestase sont associées à une altération du métabolisme lipidique, contribuant à la formation d'acanthocytes.
2. **Malnutrition sévère** : notamment chez les patients atteints d'anorexie mentale ou de malabsorption.
3. **Syndromes paranéoplasiques** : liés à certains cancers, en particulier ceux affectant le système réticuloendothélial.

4. **Autres** : insuffisance rénale terminale, alcoolisme chronique, hypothyroïdie.

Diagnostic

Le diagnostic de l'acanthocytose repose sur plusieurs étapes :

1. **Frottis sanguin** : mise en évidence des acanthocytes, caractérisés par des projections irrégulières sur leur membrane.
2. **Bilans biologiques** : évaluation des lipides sanguins, des fonctions hépatiques, et des marqueurs d'hémolyse.
3. **Analyse génétique** : pour les formes héréditaires, permettant d'identifier les mutations spécifiques.
4. **Imagerie et examens neurologiques** : pour évaluer les complications associées, notamment dans les syndromes neuroacanthocytaires.

Prise en charge

La prise en charge dépend de la cause sous-jacente :

1. **Traitement des troubles métaboliques** : par exemple, dans l'abêtalipoprotéinémie, une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et une diète riche en triglycérides à chaîne moyenne.
2. **Gestion des symptômes neurologiques** : utilisation de traitements symptomatiques, tels que des anticonvulsivants, des agents antidystoniques ou des antipsychotiques.

3. **Transfusions sanguines** : en cas d’anémie sévère.
4. **Prise en charge multidisciplinaire** : impliquant des neurologues, des généticiens, des hématologues et des diététiciens.

Pronostic

Le pronostic dépend de la maladie sous-jacente. Les formes neuroacanthocytaires ont souvent une évolution progressive et invalidante, tandis que les formes métaboliques peuvent être mieux contrôlées avec une prise en charge adaptée.

Recherche actuelle

Les avancées en génétique et en biologie cellulaire offrent de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes pathologiques de l’acanthocytose. Des essais cliniques explorant des traitements géniques ou des thérapies ciblées sont en cours, notamment pour les syndromes neuroacanthocytaires.

L’acanthocytose chorée

L’acanthocytose chorée, également appelée chorée-acanthocytose (ChAc), est une maladie génétique rare appartenant à la famille des syndromes neuroacanthocytaires. Elle se caractérise par une combinaison de symptômes neurologiques progressifs, des anomalies comportementales et psychiatriques, et la présence d’acanthocytes (globules rouges en forme d’étoile) dans le sang périphérique. Décrite pour la première fois dans les années 1960, cette affection est causée par des mutations du gène VPS13A, qui code pour la protéine choreine.

Épidémiologie

La chorée-acanthocytose est extrêmement rare, avec une prévalence estimée à moins de **1 cas pour 1 million d’habitants**. Elle touche les deux sexes de manière égale et se manifeste généralement entre la fin de l’adolescence et le début de l’âge adulte, bien que des cas précoces ou tardifs aient été rapportés.

Physiopathologie

La maladie est causée par des mutations biallélіques dans le gène **VPS13A**, situé sur le chromosome 9. Ces mutations entraînent une absence ou une dysfonction de la **choreine**, une protéine essentielle au transport intracellulaire et à la

maintenance des membranes cellulaires. Le rôle exact de la choreine dans les globules rouges et le système nerveux central reste incomplet, mais son absence entraîne :

1. **Altération des membranes des globules rouges**, conduisant à la formation d'acanthocytes.
2. **Dégénérescence neurodégénérative** ciblant principalement les ganglions de la base, en particulier le striatum, qui est impliqué dans la motricité et le contrôle des mouvements.

Manifestations cliniques

Les symptômes de la chorée-acanthocytose sont variés et progressifs. Ils incluent des atteintes neurologiques, psychiatriques, et parfois musculaires.

Symptômes moteurs

1. **Chorée** :
    - Mouvement involontaire, brusque et non coordonné, semblable à une danse.
    - Particulièrement visible au niveau des membres, du tronc et du visage.
2. **Dystonie orofaciale** :
    - Dyskinésie bucco-linguo-masticatoire, souvent décrite comme une "mastication fantôme".
    - Peut entraîner des blessures à la langue ou aux joues.
3. **Myopathie** :

- Faiblesse musculaire progressive, particulièrement au niveau des muscles distaux.

Symptômes psychiatriques et cognitifs

1. **Troubles psychiatriques** :
    - Irritabilité, anxiété, dépression, et comportements impulsifs.
    - Rarement, des épisodes psychotiques.
2. **Déclin cognitif** :
    - Difficultés de mémoire, troubles de la concentration et ralentissement psychomoteur.

Autres signes

1. **Crises épileptiques** :
    - Présentes chez environ 50 % des patients, souvent généralisées.
2. **Acanthocytose** :
    - Détectée sur un frottis sanguin, avec un pourcentage d’acanthocytes dépassant 5 %.
3. **Neuropathie périphérique** :
    - Engourdissement, douleur, ou faiblesse des extrémités.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques, biologiques et génétiques.

1. **Clinique** :

- Symptômes neurologiques et psychiatriques évocateurs.
- Apparition progressive à l’âge adulte.

2. **Frottis sanguin** :
    - Présence d’acanthocytes (cellules avec des projections irrégulières).
3. **IRM cérébrale** :
    - Atrophie des ganglions de la base, en particulier du striatum.
4. **Test génétique** :
    - Confirmation des mutations dans le gène **VPS13A**.
5. **Dosage enzymatique** :
    - Absence ou réduction significative de la choreine dans les globules rouges.

Prise en charge

La chorée-acanthocytose n’a pas de traitement curatif. La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire, visant à améliorer la qualité de vie des patients.

1. **Neurologie** :
    - Utilisation de traitements symptomatiques pour les mouvements involontaires (tétrabénazine, anticholinergiques).

    - Gestion des crises épileptiques avec des anticonvulsivants.
2. **Psychiatrie** :
    - Antidépresseurs ou antipsychotiques pour les troubles psychiatriques.
    - Thérapies comportementales pour gérer les symptômes comportementaux.
3. **Réhabilitation** :
    - Kinésithérapie et ergothérapie pour maintenir la mobilité.
    - Orthophonie en cas de dysarthrie ou de troubles de déglutition.
4. **Nutrition** :
    - Surveillance nutritionnelle pour éviter la dénutrition, en particulier chez les patients avec des dyskinésies sévères.

Pronostic

La chorée-acanthocytose est une maladie chronique et progressive. La qualité de vie des patients peut être sévèrement impactée par les symptômes moteurs et psychiatriques. L’espérance de vie varie considérablement, en fonction de l’intensité des symptômes et des complications, telles que les infections respiratoires ou la malnutrition.

Recherche et perspectives

Des études récentes explorent le rôle de la choreine dans les membranes cellulaires et les mécanismes moléculaires sous-jacents. Les thérapies géniques et les approches pharmacologiques visant à restaurer la fonction de la choreine ou à prévenir la dégénérescence des ganglions de la base représentent des avenues prometteuses.

Le trouble neurologique acanthocytose

Le trouble neurologique connu sous le nom d'acanthocytose englobe un groupe de syndromes rares dans lesquels des anomalies neurologiques progressives s'associent à la présence d'acanthocytes (globules rouges anormaux avec des projections épineuses) dans le sang périphérique. Ces pathologies, souvent regroupées sous le terme de syndromes neuroacanthocytaires, incluent des affections comme la chorée-acanthocytose (ChAc) et le syndrome de McLeod. Ces syndromes sont généralement héréditaires et caractérisés par une dégénérescence neurodégénérative, en particulier des ganglions de la base.

Épidémiologie

Les troubles neurologiques associés à l'acanthocytose sont extrêmement rares. La chorée-acanthocytose et le syndrome de McLeod sont les deux entités les plus fréquentes parmi les syndromes neuroacanthocytaires, bien qu'ils aient une prévalence combinée estimée à moins de **1 cas pour 1 million d'habitants**. Les deux sexes sont également affectés, et les symptômes apparaissent habituellement à l’âge adulte, bien que des cas pédiatriques aient été rapportés.

Physiopathologie

Les syndromes neuroacanthocytaires impliquent des mutations dans des gènes spécifiques, entraînant des anomalies des membranes cellulaires et des fonctions neuronales.

1. **Chorée-acanthocytose (ChAc)** :
    - Associée à des mutations bialléliques dans le gène **VPS13A**, codant pour la protéine choreine.
    - La choreine est essentielle pour le transport intracellulaire et l'homéostasie membranaire. Son absence entraîne une dégénérescence progressive des ganglions de la base.
2. **Syndrome de McLeod** :
    - Maladie liée au chromosome X causée par des mutations dans le gène **XK**, qui code pour une protéine de la membrane des globules rouges et des neurones.
    - Entraîne des dysfonctionnements neuromusculaires et des anomalies des globules rouges.
3. **Altérations membranaires** :
    - Les acanthocytes résultent d'un déséquilibre entre le cholestérol et les phospholipides membranaires, rendant les globules rouges rigides et déformés.
    - Ces anomalies sont un marqueur clé mais non spécifique de ces syndromes.

Présentation clinique

Les symptômes des troubles neuroacanthocytaires sont variés, affectant principalement le système nerveux central et périphérique, ainsi que les muscles squelettiques.

1. Symptômes moteurs

- **Chorée** : mouvements involontaires, brusques et non coordonnés, souvent des membres ou du visage.
- **Dystonie orofaciale** : mouvements involontaires des muscles de la bouche, entraînant des troubles de la mastication et de l'élocution.
- **Dysarthrie** et **dysphagie** : troubles de la parole et de la déglutition.

2. Symptômes psychiatriques et cognitifs

- Troubles psychiatriques : irritabilité, apathie, comportements impulsifs, et parfois épisodes psychotiques.
- Déclin cognitif progressif dans certains cas.

3. Manifestations périphériques

- Faiblesse musculaire distale.
- Neuropathie périphérique : douleurs, engourdissement ou perte de sensibilité dans les extrémités.

4. Présence d'acanthocytes

- Détectés par un frottis sanguin ; leur proportion varie mais est typiquement supérieure à **5 %** dans les formes avancées.

5. Crises épileptiques

- Présentes chez environ 50 % des patients atteints de chorée-acanthocytose.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique approfondie, associée à des tests de laboratoire et des analyses génétiques.

1. **Frottis sanguin** :
    - Identification d'acanthocytes sous microscope.
    - Un pourcentage accru (souvent >5 %) est un indicateur important.
2. **IRM cérébrale** :
    - Atrophie des ganglions de la base, en particulier du noyau caudé et du putamen.
3. **Tests génétiques** :
    - Recherche de mutations dans **VPS13A** (chorée-acanthocytose) ou **XK** (syndrome de McLeod).
4. **Dosage enzymatique** :
    - Absence ou réduction de la choreine pour confirmer le diagnostic de chorée-acanthocytose.

Prise en charge

La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire, car il n’existe pas de traitement curatif pour les syndromes neuroacanthocytaires.

1. **Traitement des symptômes moteurs** :
    - **Tétrabénazine** : pour réduire la chorée et les mouvements involontaires.
    - Agents dopaminergiques ou anticholinergiques pour la dystonie.
2. **Gestion des crises épileptiques** :
    - Utilisation d’anticonvulsivants adaptés (par ex., lévétiracétam).
3. **Prise en charge psychiatrique** :
    - Antidépresseurs ou antipsychotiques pour les troubles psychiatriques.
    - Psychothérapie et soutien psychosocial.
4. **Réhabilitation fonctionnelle** :
    - Kinésithérapie pour prévenir les contractures.
    - Orthophonie en cas de dysarthrie ou dysphagie.
5. **Support nutritionnel** :
    - Approche diététique pour contrer les effets de la dysphagie et maintenir un état nutritionnel optimal.

Pronostic

Les syndromes neuroacanthocytaires, y compris la chorée-acanthocytose, évoluent lentement mais inexorablement. La qualité de vie des patients peut être significativement impactée par les symptômes moteurs et cognitifs, ainsi que par les complications comme les infections respiratoires ou la malnutrition. L’espérance de vie est réduite dans les formes avancées, bien qu’elle varie selon les cas et la prise en charge.

Perspectives de recherche

Les efforts de recherche se concentrent sur :

- L’identification des mécanismes moléculaires précis impliqués dans la perte neuronale.
- Le développement de thérapies géniques ciblant les mutations dans **VPS13A** ou **XK**.
- Des approches pharmacologiques pour restaurer les fonctions neuronales et stabiliser les membranes cellulaires.

Le syndrome d’acanthosis-hirsutisme-diabète

Le syndrome associant acanthosis nigricans, hirsutisme, et diabète regroupe un ensemble de symptômes indiquant des désordres métaboliques et endocriniens sous-jacents. Ce tableau clinique est souvent observé dans le cadre d’une insulinorésistance sévère ou d’un hyperandrogénisme. Bien que ce syndrome ne constitue pas une entité pathologique unique, il reflète l’interaction complexe entre l’obésité, le diabète sucré de type 2 (DT2), et les anomalies hormonales.

Définition et épidémiologie

Le syndrome d’acanthosis-hirsutisme-diabète est le plus souvent observé chez les femmes, en raison de la prévalence élevée de l’hyperandrogénisme et du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il est aussi fréquemment associé à l'obésité, qui amplifie l’insulinorésistance. La prévalence exacte est difficile à établir car il s'agit d'une constellation de symptômes plutôt que d'une pathologie unique.

Physiopathologie

Les trois composantes principales du syndrome sont liées à des mécanismes physiopathologiques interdépendants.

1. Acanthosis nigricans

- Manifestation cutanée caractérisée par des plaques épaissies, sombres, et veloutées, généralement localisées dans les plis cutanés (nuque, aisselles, plis inguinaux).
- Résulte de l’hyperinsulinémie, qui stimule les récepteurs de l’insuline et du facteur de croissance épidermique (IGF-1) sur les kératinocytes et les fibroblastes.

2. Hirsutisme

- Se manifeste par une pilosité excessive dans des zones androgéno-dépendantes (visage, thorax, abdomen), souvent due à un hyperandrogénisme.
- L’élévation des androgènes peut être causée par le SOPK, des tumeurs ovariennes, ou une hyperplasie surrénalienne congénitale.

3. Diabète sucré

- Généralement du type 2, lié à une résistance à l'insuline.
- L’hyperinsulinémie initiale contribue à la compensation de l’insulinorésistance, mais avec le temps, une insuffisance relative de la sécrétion d’insuline entraîne une hyperglycémie.

Présentation clinique

Les patients présentant ce syndrome manifestent des symptômes variés qui reflètent les désordres métaboliques et hormonaux.

Symptômes cutanés

- Acanthosis nigricans, souvent associé à une hyperpigmentation des zones affectées.
- Parfois accompagné de papillomatose ou d'un prurit léger.

Symptômes hormonaux

- Hirsutisme, parfois associé à de l'alopécie androgénique et une acné sévère.
- Aménorrhée ou oligoménorrhée chez les femmes en cas de SOPK.

Symptômes métaboliques

- Hyperglycémie à jeun ou diabète de type 2 diagnostiqué par un test de tolérance au glucose ou une hémoglobine glyquée (HbA1c).
- Signes de syndrome métabolique : obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique, des examens biologiques, et parfois des tests d'imagerie.

Évaluation clinique

- Inspection des plis cutanés pour détecter l’acanthosis nigricans.
- Recherche de hirsutisme selon l’échelle de Ferriman-Gallwey.
- Mesure de l’indice de masse corporelle (IMC) et du tour de taille.

Examens biologiques

1. **Dosages hormonaux** :
    - Testostérone totale et libre pour détecter un hyperandrogénisme.
    - Dosages de LH et FSH pour évaluer un SOPK.
2. **Bilan métabolique** :
    - Glycémie à jeun, HbA1c, et insulinémie.
    - Profil lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides).
3. **Index d'insulinorésistance** :
    - Calcul de l’HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance).

Imagerie

- Échographie pelvienne ou abdominale pour rechercher des ovaires polykystiques ou une tumeur surrénalienne.

Prise en charge

Le traitement du syndrome d’acanthosis-hirsutisme-diabète est multidisciplinaire et vise à corriger les désordres métaboliques et hormonaux sous-jacents.

1. Modifications du mode de vie

- Régime alimentaire hypocalorique et riche en fibres pour induire une perte de poids.
- Activité physique régulière pour améliorer la sensibilité à l'insuline.

2. Traitement pharmacologique

- **Sensibilisateurs à l'insuline** :
    - Metformine pour réduire l’insulinorésistance et améliorer la tolérance au glucose.
    - Thiazolidinediones dans certains cas.
- **Traitement de l’hirsutisme** :
    - Anti-androgènes comme la spironolactone ou le finastéride.
    - Contraceptifs oraux combinés pour réduire les niveaux d’androgènes.
- **Antidiabétiques** :
    - Sulfonylurées, inhibiteurs de DPP-4, ou agonistes des GLP-1 selon les besoins.

3. Traitements cutanés

- Crèmes kératolytiques ou rétinoïdes topiques pour l'acanthosis nigricans.
- Thérapies dépilatoires pour l’hirsutisme (épilation laser ou à la lumière pulsée).

4. Suivi médical

- Surveillance régulière de la glycémie et des marqueurs métaboliques.
- Évaluation hormonale pour surveiller l’efficacité du traitement.

Pronostic

Le pronostic dépend de la sévérité de l’insulinorésistance et des complications métaboliques associées. Une prise en charge précoce peut prévenir la progression vers des complications graves, comme une insuffisance cardiovasculaire ou des complications diabétiques (neuropathie, rétinopathie).

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles explorent de nouvelles thérapies ciblant les voies métaboliques et hormonales, notamment :

- Les inhibiteurs de SGLT-2 et les agonistes du récepteur GLP-1 pour une meilleure gestion du diabète et du poids.
- Les traitements visant à restaurer la fonction des récepteurs à l'insuline.

L’acanthosis nigricans

L’acanthosis nigricans (AN) est une affection dermatologique caractérisée par des zones hyperpigmentées, épaissies et veloutées, localisées principalement dans les plis cutanés. Bien qu’elle soit souvent associée à l’obésité et à l’insulinorésistance, elle peut également indiquer des désordres hormonaux, des troubles métaboliques, ou des pathologies sous-jacentes plus graves, comme des cancers. La reconnaissance et l’investigation de l’AN sont essentielles pour diagnostiquer et traiter ses causes sous-jacentes.

Épidémiologie

L’acanthosis nigricans est relativement fréquente, particulièrement dans les populations présentant un risque élevé d’obésité ou de diabète de type 2. Sa prévalence varie selon les groupes ethniques, avec une incidence plus élevée chez les personnes d'origine africaine, hispanique et amérindienne. Elle peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les adultes jeunes et les enfants obèses.

Classification

L’acanthosis nigricans peut être classée en plusieurs sous-types, selon son étiologie :

1. **Acanthosis nigricans bénigne** :

- Associée à l’obésité et à l’insulinorésistance.
- La forme la plus courante.

2. **Acanthosis nigricans maligne** :
    - Associée à des cancers, notamment des adénocarcinomes (surtout gastriques).
    - Survient souvent de manière soudaine et extensive, touchant également les muqueuses.
3. **Acanthosis nigricans induite par des médicaments** :
    - Associée à des traitements comme l’insuline, les corticostéroïdes, ou le nicotinamide.
4. **Acanthosis nigricans liée à des syndromes génétiques** :
    - Associée à des troubles héréditaires, tels que le syndrome de Crouzon ou le syndrome de Muir-Torre.
5. **Acanthosis nigricans idiopathique** :
    - Sans cause identifiée.

Physiopathologie

L’acanthosis nigricans résulte d’une stimulation excessive de la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes au niveau de l’épiderme et du derme. Les mécanismes varient selon l’étiologie :

1. **Insulinorésistance et hyperinsulinémie** :

- L’hyperinsulinémie stimule les récepteurs de l’insuline et les récepteurs de type IGF-1 sur les cellules de la peau, entraînant une prolifération excessive.

2. **Facteurs tumoraux dans la forme maligne** :
    - Les tumeurs peuvent produire des facteurs de croissance (comme le TGF-α), qui activent les récepteurs de l’EGFR dans les kératinocytes.
3. **Médicaments** :
    - Certains agents stimulent indirectement la prolifération épidermique ou modifient la sensibilité des récepteurs cutanés.

Manifestations cliniques

L’acanthosis nigricans se présente sous forme de plaques cutanées caractéristiques.

1. **Caractéristiques cutanées** :
    - Zones épaissies, sombres, hyperpigmentées avec une texture veloutée.
    - Localisations fréquentes : nuque, aisselles, plis inguinaux, coudes, et genoux.
    - Parfois accompagnées de papillomes ou de verrues.
2. **Symptômes associés** :
    - Prurit dans certains cas.

- Présence de signes systémiques dans les formes malignes, comme une perte de poids ou une fatigue inexpliquée.

3. **Progression** :
    - Dans les formes bénignes, la progression est généralement lente et liée au degré d'obésité ou de désordre métabolique.
    - Les formes malignes apparaissent rapidement et de façon plus diffuse.

Diagnostic

Le diagnostic repose principalement sur l'examen clinique, mais il nécessite des investigations pour identifier les causes sous-jacentes.

1. **Anamnèse et examen clinique** :
    - Identification des facteurs de risque (obésité, antécédents familiaux de diabète, symptômes évocateurs de cancer).
    - Examen des localisations cutanées.
2. **Examens biologiques** :
    - **Glycémie à jeun**, HOMA-IR, et insuline pour évaluer l'insulinorésistance.
    - Dosages hormonaux pour exclure un hyperandrogénisme ou un dysfonctionnement endocrinien.
3. **Investigations en cas de suspicion de cancer** :

- Imagerie (TDM, IRM) pour rechercher une tumeur sous-jacente.
- Endoscopie gastrique en cas de suspicion d’un cancer digestif.

4. **Biopsie cutanée** (rarement nécessaire) :
    - Montre une hyperkératose, une hyperpigmentation de la couche basale et une papillomatose.

Prise en charge

La prise en charge de l’acanthosis nigricans vise à traiter la cause sous-jacente et à améliorer les symptômes cutanés.

1. **Modifications du mode de vie** :
    - Perte de poids et amélioration de la sensibilité à l’insuline chez les patients obèses.
    - Régime alimentaire équilibré et exercice physique.
2. **Traitements médicamenteux** :
    - **Sensibilisateurs à l’insuline** : metformine, thiazolidinediones.
    - **Rétinoïdes topiques** : pour réduire l’épaississement cutané.
    - **Crèmes kératolytiques** : contenant de l’acide salicylique ou de l’urée.
3. **Prise en charge des formes malignes** :

- Traitement du cancer sous-jacent, qui entraîne souvent une amélioration des lésions cutanées.

4. **Interventions esthétiques** :
    - Techniques laser pour réduire l’hyperpigmentation résiduelle.

Pronostic

Le pronostic de l’acanthosis nigricans dépend largement de la cause sous-jacente.

- Dans les formes bénignes associées à l’obésité ou au diabète, la prise en charge des désordres métaboliques améliore souvent les symptômes.
- Dans les formes malignes, le pronostic est réservé et dépend du stade de la tumeur sous-jacente.

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles se concentrent sur :

- Le rôle des facteurs de croissance dans les formes malignes.
- Les traitements ciblés pour améliorer l’aspect cutané.
- L’impact de nouvelles classes de médicaments antidiabétiques (comme les inhibiteurs de SGLT2) sur l’évolution de l’acanthosis nigricans.

L’acatalasémie

L’acatalasémie (ou maladie de Takahara) est un trouble métabolique rare caractérisé par une réduction ou une absence d’activité de l’enzyme catalase. Cette enzyme joue un rôle clé dans la dégradation du peroxyde d’hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène, un processus essentiel pour protéger les cellules contre le stress oxydatif. La déficience en catalase entraîne une accumulation de peroxyde d’hydrogène, qui peut provoquer des dommages cellulaires et des manifestations cliniques variées.

Épidémiologie

L'acatalasémie est rare, avec une prévalence plus élevée dans certaines populations.

- Elle est particulièrement fréquente au Japon, où elle a été décrite pour la première fois par Takahara en 1948.
- Une prévalence accrue a également été rapportée en Hongrie et en Suisse.
- L’incidence mondiale est estimée à environ 1 cas sur 1 000 000, bien que des formes plus légères (hypocatalasémie) soient probablement sous-diagnostiquées.

Physiopathologie

La catalase est une enzyme ubiquitaire présente dans les peroxysomes des cellules de nombreux tissus, en particulier le

foie, les reins, et les érythrocytes. Elle joue un rôle central dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène, un sous-produit du métabolisme oxydatif.

- **Déficience en catalase** :
    - L'absence ou la réduction de l'activité de cette enzyme entraîne une accumulation de H_2O_2, qui peut provoquer des dommages oxydatifs aux lipides, protéines, et ADN.
    - Le stress oxydatif contribue à la pathogénie de diverses maladies chroniques, notamment le diabète, les troubles neurodégénératifs, et les maladies cardiovasculaires.
- **Étiologie génétique** :
    - L'acatalasémie est causée par des mutations dans le gène *CAT*, situé sur le chromosome 11p13.
    - Ces mutations entraînent une réduction ou une absence de synthèse de la catalase fonctionnelle.

Formes cliniques

L'acatalasémie peut se présenter sous différentes formes, allant d'une atteinte asymptomatique à des manifestations graves :

1. **Forme asymptomatique** :
    - La plupart des individus avec une hypocatalasémie n'ont aucun symptôme clinique.

    - Cette forme est souvent découverte lors d’un dépistage enzymatique.
2. **Forme symptomatique (maladie de Takahara)** :
    - Rare et plus sévère, elle est associée à des ulcères buccaux récurrents, en raison de l’accumulation de peroxyde d’hydrogène dans les tissus buccaux exposés aux bactéries productrices de H_2O_2.
    - Les ulcères peuvent être douloureux et entraîner des complications, comme des infections secondaires.
3. **Association avec d'autres pathologies** :
    - Une augmentation du stress oxydatif chez les patients acatalasémiques peut aggraver ou prédisposer à des maladies comme le diabète de type 2, l'athérosclérose, et certaines formes de cancer.

Diagnostic

Le diagnostic de l'acatalasémie repose sur des tests enzymatiques et des analyses génétiques.

1. **Tests enzymatiques** :
    - Mesure de l’activité catalasique dans les érythrocytes.

    - Une absence ou une réduction significative de l'activité enzymatique (<10 % de la normale) est diagnostique.
2. **Analyse génétique** :
    - Identification des mutations dans le gène *CAT* pour confirmer le diagnostic et permettre un dépistage familial.
3. **Tests cliniques** :
    - Observation des ulcères buccaux récurrents, souvent déclenchés par des infections bactériennes.

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'acatalasémie, mais les approches thérapeutiques visent à prévenir et à gérer les symptômes associés.

1. **Gestion des ulcères buccaux** :
    - Utilisation d’antiseptiques et d’antibiotiques pour prévenir et traiter les infections secondaires.
    - Application topique d’antioxydants pour réduire le stress oxydatif local.
2. **Supplémentation antioxydante** :

    - Des compléments riches en antioxydants (vitamines C et E, glutathion) peuvent aider à compenser la déficience enzymatique.
3. **Surveillance des complications métaboliques** :
    - Évaluation régulière pour détecter et traiter les complications associées, comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires.
4. **Conseil génétique** :
    - Recommandé pour les familles touchées, en particulier dans les populations où la maladie est plus fréquente.

Recherche et perspectives

Les recherches en cours sur l'acatalasémie visent à mieux comprendre ses implications physiopathologiques et à développer des thérapies innovantes :

- **Thérapie génique** :
    - Remplacement ou réparation du gène *CAT* muté pourrait offrir une solution curative à long terme.
- **Approches pharmacologiques** :
    - Développement de petites molécules pour stimuler l'activité des enzymes antioxydantes compensatoires.
- **Études sur le microbiote** :

- Exploration du rôle des bactéries productrices de H_2O_2 dans l'aggravation des symptômes chez les patients atteints d’acatalasémie.

Conclusion

L’acatalasémie, bien qu’étant une maladie rare, illustre l'importance des enzymes antioxydantes dans la protection cellulaire. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents et des avancées en matière de diagnostic et de prise en charge offrent des perspectives prometteuses pour améliorer la qualité de vie des patients touchés. Une vigilance particulière est nécessaire pour identifier cette condition, notamment dans les populations à risque, afin de prévenir ses complications.

L'accident vasculaire cérébral héréditaire

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est l'une des principales causes de décès et d'incapacité dans le monde. Bien que la plupart des cas soient liés à des facteurs environnementaux et à des maladies acquises, un sous-groupe d'AVC est attribuable à des causes génétiques. On parle alors d'AVC héréditaire. Ce type d'AVC est particulièrement intrigant car il met en lumière l'interaction entre les mutations génétiques, les antécédents familiaux et les facteurs de risque traditionnels.

Définition et bases génétiques

Un AVC héréditaire désigne un AVC dont la prédisposition est due à des mutations génétiques spécifiques ou à des anomalies transmissibles. Parmi les pathologies génétiques associées, les plus courantes sont :

- **La CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)** : Elle est causée par des mutations dans le gène *NOTCH3*. Cette affection affecte les petites artères cérébrales et provoque des AVC ischémiques récurrents, souvent dès l'âge adulte, accompagnés de migraines et de troubles cognitifs.
- **Les troubles du collagène (Ehlers-Danlos, Marfan, etc.)** : Ils peuvent fragiliser les parois artérielles et

prédisposer aux dissections artérielles, une cause fréquente d’AVC chez les jeunes.

- **Les thrombophilies héréditaires** : Des anomalies comme le facteur V Leiden ou les mutations du gène de la prothrombine augmentent le risque de formation de caillots sanguins pouvant obstruer les vaisseaux cérébraux.
- **Les maladies mitochondriales** : Par exemple, le syndrome MELAS (Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes), dû à des mutations de l’ADN mitochondrial, provoque des AVC d’apparence atypique souvent accompagnés d'autres symptômes neurologiques.

Facteurs de prédisposition et mécanismes

Les mécanismes pathologiques diffèrent selon la mutation génétique impliquée. Cependant, plusieurs points communs émergent :

1. **Altérations des vaisseaux cérébraux** :
    - Dans la CADASIL, la dégradation de la paroi artérielle entraîne un épaississement et une rigidité accrue, réduisant le flux sanguin.
    - Dans les troubles du collagène, les vaisseaux deviennent plus fragiles, augmentant le risque de rupture.

2. **Dysrégulation de la coagulation** :
    - Les thrombophilies entraînent une hypercoagulabilité, favorisant les embolies.
3. **Dysfonctionnement énergétique mitochondrial** :
    - Dans MELAS, le métabolisme énergétique anormal altère la capacité des neurones à résister aux épisodes d'hypoxie.
4. **Facteurs environnementaux** : Les mutations génétiques ne s'expriment souvent pleinement qu'en présence de facteurs de risque comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, ou la sédentarité.

Manifestations cliniques

L'AVC héréditaire peut se présenter sous des formes variées selon l'étiologie :

- **Ischémie cérébrale** : Dans la majorité des cas, un déficit neurologique focal (paralysie, aphasie, troubles visuels) apparaît subitement.
- **Migraine avec aura** : Elle est fréquente dans la CADASIL.
- **Troubles cognitifs** : Une détérioration progressive de la mémoire et des fonctions exécutives survient souvent.
- **Convulsions et troubles psychiatriques** : Plus rares, mais présents dans certaines affections comme MELAS.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs étapes :

1. **Analyse clinique** : Antécédents familiaux d’AVC précoces, migraines ou autres manifestations neurologiques.
2. **Imagerie** : L’IRM montre souvent des lésions spécifiques, comme des hyperintensités dans la substance blanche.
3. **Tests génétiques** : Essentiels pour confirmer des mutations dans *NOTCH3*, le facteur V Leiden, ou l’ADN mitochondrial.
4. **Tests biologiques** : Évaluation de la coagulation et des marqueurs spécifiques.

Prise en charge et prévention

La prise en charge des AVC héréditaires repose sur la prévention des récidives et le traitement des symptômes :

1. **Traitements médicamenteux** :
    - Anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires selon l'étiologie.
    - Antihypertenseurs pour réduire la pression sur les vaisseaux fragilisés.
2. **Approche génétique** :
    - Le conseil génétique permet d’informer les familles à risque.

    - Des traitements spécifiques, comme le L-arginine dans MELAS, peuvent être utilisés.
3. **Changements de mode de vie** :
    - Réduction des facteurs de risque modifiables (tabac, alcool, régime alimentaire).
4. **Surveillance régulière** :
    - Des bilans neurologiques et cardiovasculaires permettent de détecter précocement les complications.

Perspectives de recherche

Avec les avancées en génétique et en thérapie génique, de nouvelles approches prometteuses émergent :

- **CRISPR-Cas9** : Cette technique pourrait corriger certaines mutations responsables d'AVC héréditaire.
- **Biomarqueurs** : De nouveaux biomarqueurs sanguins pourraient prédire les épisodes avant leur apparition.
- **Traitements personnalisés** : Des thérapies ciblées en fonction des mutations spécifiques.

Conclusion

Les AVC héréditaires représentent un domaine où les interactions complexes entre la génétique et les facteurs environnementaux sont cruciales. Une meilleure compréhension des bases moléculaires permettra d'améliorer le

diagnostic, de développer des traitements ciblés et de prévenir ces AVC dans les familles à risque.

L’acéruléoplasminémie

L’acéruléoplasminémie est une maladie métabolique héréditaire rare liée à une anomalie du métabolisme du fer, provoquant une surcharge ferrique systémique, en particulier dans le cerveau. Décrite pour la première fois en 1987, cette pathologie autosomique récessive est causée par des mutations dans le gène *CP*, qui code pour la céruléoplasmine, une protéine impliquée dans le transport et la régulation du fer. L’acéruléoplasminémie illustre l’importance de l’homéostasie du fer dans les processus biologiques et neurologiques.

Physiopathologie

La céruléoplasmine est une ferroxidase essentielle dans le métabolisme du fer. Elle oxyde le fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}), permettant son incorporation dans la transferrine pour le transport dans le sang. En cas de déficit en céruléoplasmine, ce processus est perturbé, entraînant :

1. **Accumulation de fer ferreux** : Le fer non lié s'accumule dans les tissus, générant des radicaux libres via la réaction de Fenton. Cela provoque un stress oxydatif, particulièrement délétère pour les cellules du système nerveux central (SNC).
2. **Surcharge ferrique systémique** : Les principaux organes touchés incluent le cerveau, le foie, le pancréas, la rétine, et parfois le cœur.

3. **Dégénérescence neurologique** : La surcharge en fer dans les ganglions de la base et d’autres structures cérébrales provoque une neurodégénérescence progressive.

Manifestations cliniques

L'acéruléoplasminémie présente un tableau clinique hétérogène, avec des symptômes apparaissant généralement à l'âge adulte (entre 30 et 50 ans). Les principales manifestations incluent :

1. **Troubles neurologiques** :
    - Symptômes extrapyramidaux : dystonie, rigidité, tremblements et akinésie, ressemblant à la maladie de Parkinson.
    - Ataxie cérébelleuse : incoordination motrice et troubles de l’équilibre.
    - Déclin cognitif progressif et troubles psychiatriques, tels que la dépression et la psychose.
2. **Diabète sucré** :
    - Résulte de la surcharge ferrique dans le pancréas, affectant les cellules bêta productrices d’insuline.
3. **Anémie microcytaire** :

    - L'accumulation de fer dans la moelle osseuse et l'insuffisance en céruléoplasmine affectent l'érythropoïèse.
4. **Troubles oculaires** :
    - Une rétinopathie pigmentaire peut apparaître, entraînant une perte progressive de la vision.
5. **Atteinte hépatique** :
    - Une surcharge ferrique dans le foie peut causer une hépatomégalie et, dans de rares cas, une cirrhose.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de tests cliniques, biologiques, et d'imagerie :

1. **Biologie** :
    - Abaissement ou absence de céruléoplasmine sérique.
    - Hyperferritinémie significative (sans augmentation concomitante de la transferrine).
    - Anémie microcytaire.
2. **Imagerie** :
    - Une IRM cérébrale montre une accumulation de fer dans les ganglions de la base, le thalamus et le cortex cérébelleux.
    - Une IRM hépatique peut révéler une surcharge ferrique.

3. **Analyse génétique** :
    - La confirmation diagnostique repose sur la mise en évidence de mutations bialléliques dans le gène *CP*.
4. **Biopsie tissulaire** (rarement nécessaire) :
    - Peut révéler des dépôts de fer dans le foie ou d’autres organes.

Prise en charge

L'acéruléoplasminémie étant une maladie progressive et incurable, la prise en charge vise à ralentir l’accumulation de fer et à gérer les complications.

1. **Traitements pour réduire la surcharge ferrique** :
    - **Chélateurs du fer** : La déféroxamine et le déféripone sont utilisés pour réduire les dépôts de fer, bien que leur efficacité soit limitée dans le cerveau en raison de la barrière hémato-encéphalique.
    - **Phlébotomies** : Peu utiles en raison de l'anémie associée.
2. **Thérapie substitutive** :
    - Des essais expérimentaux avec de la céruléoplasmine recombinante humaine sont en cours pour restaurer la fonction ferroxidase.
3. **Symptomatique** :

- Les médicaments antiparkinsoniens, comme la lévodopa, peuvent atténuer certains symptômes extrapyramidaux.
- Une prise en charge des troubles psychiatriques et cognitifs, ainsi que du diabète, est essentielle.

4. **Soutien nutritionnel** :
    - Un régime alimentaire pauvre en fer peut être recommandé pour réduire l'apport exogène.

Perspectives de recherche

L'acéruléoplasminémie reste une maladie mal comprise, et la recherche se concentre sur :

1. **Thérapies géniques** :
    - Les technologies comme CRISPR-Cas9 offrent des possibilités de correction des mutations dans le gène *CP*.
2. **Biomarqueurs précoces** :
    - Identifier des marqueurs permettant un diagnostic avant l'apparition des symptômes cliniques.
3. **Nouveaux agents chélateurs** :
    - Des composés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique pour éliminer le fer cérébral sont en développement.

Conclusion

L'acéruléoplasminémie est une maladie rare mais grave, impliquant une surcharge ferrique systémique et des manifestations cliniques complexes. Un diagnostic précoce, basé sur les signes cliniques, les biomarqueurs biologiques et les tests génétiques, est crucial pour prévenir les complications irréversibles. Les progrès dans les traitements chélateurs et les thérapies géniques offrent de l’espoir pour une meilleure prise en charge future.

Le déficit en acétyl-CoA alpha-glucosaminide-N-acétyl transférase

Le déficit en acétyl-CoA alpha-glucosaminide-N-acétyl transférase, également appelé mucolipidose II (ML II) ou maladie d'I-cell, est une maladie lysosomale héréditaire extrêmement rare. Elle appartient à un groupe de troubles du métabolisme lysosomal causés par une anomalie dans la fonction des enzymes nécessaires au traitement des glycoprotéines. Ce trouble autosomique récessif résulte d'une mutation dans le gène *GNPTAB*, qui code pour une enzyme clé impliquée dans la signalisation intracellulaire et le transport des hydrolases lysosomales.

Physiopathologie

La maladie résulte d'une défaillance dans le système de marquage des hydrolases lysosomales par le phosphate de mannose-6-phosphate (M6P). Les étapes principales de la physiopathologie sont les suivantes :

1. **Mutation du gène *GNPTAB*** :
    - Le gène *GNPTAB* encode une enzyme bifonctionnelle (N-acétylglucosamine-1-phosphate transférase) responsable de l'ajout de M6P sur les enzymes lysosomales dans l'appareil de Golgi.
2. **Défaut de transport lysosomal** :

- En l'absence de M6P, les hydrolases lysosomales ne sont pas dirigées vers les lysosomes. Elles sont sécrétées dans le milieu extracellulaire, entraînant une accumulation de substrats non dégradés dans les lysosomes.

3. **Dysfonction lysosomale** :
    - L’accumulation de glycoprotéines, de glycolipides et de mucopolysaccharides dans les lysosomes entraîne une dégénérescence cellulaire progressive.
4. **Conséquences systémiques** :
    - Cette accumulation entraîne des manifestations cliniques sévères, affectant principalement les os, le développement neurologique et la fonction cardiaque.

Manifestations cliniques

La mucolipidose II est une affection multisystémique avec un début précoce, souvent dès la période néonatale. Les principales manifestations incluent :

1. **Retard de croissance** :
    - Dès la naissance, les nourrissons présentent une croissance insuffisante et une dysmorphie faciale caractéristique : traits grossiers, large nez aplati, gencives épaissies.
2. **Atteinte osseuse (dysostose multiplex)** :

    - Anomalies squelettiques majeures, telles qu'une petite taille, des os fragiles, une déformation du thorax et une dysplasie des hanches.
3. **Troubles neurologiques** :
    - Retard de développement psychomoteur sévère.
    - Hypotonie musculaire.
    - Déclin progressif des fonctions cognitives.
4. **Cardiopathie** :
    - Hypertrophie du muscle cardiaque et valvulopathies, conduisant à une insuffisance cardiaque précoce.
5. **Problèmes respiratoires** :
    - Réduction de la capacité pulmonaire en raison des anomalies thoraciques et des infections respiratoires récurrentes.
6. **Hépatosplénomégalie** :
    - Un gonflement du foie et de la rate est souvent observé.
7. **Ophtalmopathie** :
    - Les patients peuvent présenter des opacités cornéennes et des troubles visuels.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques, biologiques, génétiques et d’imagerie.

1. **Biologie** :
    - Augmentation anormale des hydrolases lysosomales (comme la bêta-glucuronidase et la phosphatase acide) dans le plasma ou le sérum, indiquant un défaut de ciblage lysosomal.
    - Baisse de l'activité enzymatique de l'acétyl-CoA alpha-glucosaminide-N-acétyl transférase.
2. **Étude génétique** :
    - La confirmation diagnostique repose sur la détection de mutations dans le gène *GNPTAB* par séquençage génétique.
3. **Imagerie** :
    - Radiographies révélant une dysostose multiplex caractéristique.
    - IRM cérébrale pour évaluer les anomalies structurelles neurologiques.
4. **Biopsie tissulaire** :
    - Présence de cellules chargées en inclusions (cellules d'I-cell) dans les fibroblastes cultivés, visibles en microscopie électronique.

Prise en charge

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour la mucolipidose La prise en charge est symptomatique et vise à améliorer la qualité de vie des patients.

1. **Soins de support** :

- Physiothérapie et ergothérapie pour limiter les contractures et améliorer la mobilité.
- Prise en charge nutritionnelle adaptée pour prévenir la malnutrition.

2. **Traitements spécifiques** :
    - **Enzymothérapie substitutive** : Expérimentale, elle vise à fournir les enzymes déficientes aux cellules, bien que son efficacité soit limitée par la barrière hémato-encéphalique.
    - **Thérapie génique** : En cours d'exploration pour corriger la mutation sous-jacente.
3. **Gestion des complications** :
    - Surveillance régulière des fonctions cardiaques et respiratoires.
    - Traitement des infections pulmonaires récurrentes.
4. **Conseil génétique** :
    - Essentiel pour informer les familles sur le risque de transmission et les options de diagnostic prénatal.

Perspectives de recherche

La mucolipidose II est un domaine actif de recherche, avec plusieurs pistes prometteuses :

1. **Thérapies avancées** :

    - Développement de nanoparticules pour cibler spécifiquement les lysosomes avec les hydrolases nécessaires.
    - Utilisation de cellules souches pour remplacer les tissus affectés.
2. **Modèles animaux** :
    - Les modèles murins de ML II permettent de mieux comprendre les mécanismes pathologiques et d'évaluer de nouvelles interventions thérapeutiques.
3. **Biomarqueurs précoces** :
    - Identification de marqueurs spécifiques pour un diagnostic plus rapide, avant l'apparition des symptômes cliniques.

Conclusion

Le déficit en acétyl-CoA alpha-glucosaminide-N-acétyl transférase est une maladie lysosomale rare mais grave, entraînant une atteinte multisystémique sévère. Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, des avancées dans la thérapie enzymatique et génique offrent de l'espoir. Une prise en charge multidisciplinaire et un diagnostic précoce sont essentiels pour améliorer les résultats cliniques.

Le syndrome achalasie-addisonisme-alacrimie

Le syndrome achalasie-addisonisme-alacrimie (syndrome AAA), également appelé syndrome de Allgrove, est une maladie héréditaire rare caractérisée par un ensemble de symptômes touchant plusieurs systèmes corporels. Décrit pour la première fois en 1978 par Allgrove et ses collègues, ce syndrome autosomique récessif est causé par des mutations du gène *AAAS* situé sur le chromosome 12, qui code pour une protéine appelée alacryline.

La triade classique de ce syndrome inclut l'achalasie œsophagienne, une insuffisance surrénalienne d'origine primaire (Addisonisme), et une alacrimie (absence de production de larmes). À ces manifestations s'ajoutent d'autres anomalies neurologiques et endocriniennes variées.

Physiopathologie

1. **Mutation du gène *AAAS*** :
    - Ce gène code pour l'alacryline, une protéine localisée dans les pores nucléaires des cellules. Elle joue un rôle crucial dans le transport des molécules entre le cytoplasme et le noyau.
    - Les mutations entraînent une altération de la fonction cellulaire, en particulier dans les tissus riches en terminaisons nerveuses autonomes.

2. **Dysfonctionnement du système nerveux autonome** :
    - Une dégénérescence des nerfs autonomes entraîne une atteinte des glandes exocrines, du système digestif et des glandes surrénales.
3. **Troubles endocriniens** :
    - Une insuffisance surrénalienne primaire se développe en raison d'une destruction ou d'un dysfonctionnement des glandes surrénales.
4. **Achalasie œsophagienne** :
    - L’absence de relaxation du sphincter inférieur de l’œsophage est due à un déficit en innervation parasympathique.

Manifestations cliniques

Les symptômes varient selon les patients, mais la triade classique (achalasie, Addisonisme, alacrimie) est souvent associée à des complications neurologiques et endocriniennes.

1. Alacrimie

- Souvent le premier signe observable, apparaissant dès l'enfance.
- Résulte d’un dysfonctionnement des glandes lacrymales, causant une sécheresse oculaire chronique, des infections répétées, et une photophobie.

2. Achalasie œsophagienne

- Apparition dans l’enfance ou l’adolescence.

- Symptômes : dysphagie (difficulté à avaler), régurgitations alimentaires, douleurs thoraciques et retard de croissance dû à une malnutrition.

3. Addisonisme

- Développement progressif d'une insuffisance surrénalienne primaire avec des symptômes tels que :
    - Fatigue chronique.
    - Hypotension artérielle.
    - Hyperpigmentation cutanée.
    - Hyponatrémie et hyperkaliémie.
    - Insuffisance pondérale.

4. Manifestations neurologiques

- Dysfonctionnements du système nerveux autonome : hypo- ou anhidrose (réduction ou absence de transpiration), hypotension orthostatique.
- Neuropathies périphériques.
- Faiblesse musculaire et troubles de la coordination.

5. Autres manifestations endocriniennes

- Retard pubertaire.
- Hypoglycémies récurrentes.
- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie dans certains cas.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d'éléments cliniques, biologiques, et génétiques.

1. Biologie

- **Test ACTH-stimulant** : Confirme une insuffisance surrénalienne primaire par une réponse inadéquate de cortisol.
- Hyponatrémie et hyperkaliémie dans le cadre de l'Addisonisme.
- Absence ou réduction marquée des larmes (test de Schirmer).

2. Imagerie

- Une manométrie œsophagienne révèle une achalasie avec une relaxation déficiente du sphincter inférieur de l'œsophage.
- Une IRM surrénalienne peut montrer des anomalies structurelles des glandes surrénales.

3. Étude génétique

- Identification de mutations bialléliques dans le gène *AAAS* pour confirmer le diagnostic.

Prise en charge

Le traitement du syndrome AAA est symptomatique et vise à gérer les différentes manifestations de la maladie.

1. Alacrimie

- Utilisation de larmes artificielles pour soulager la sécheresse oculaire.

- Surveillance régulière pour prévenir les infections cornéennes.

2. Achalasie

- Dilatation pneumatique ou myotomie chirurgicale du sphincter inférieur de l'œsophage pour améliorer la dysphagie.
- Régime alimentaire adapté pour éviter les complications nutritionnelles.

3. Addisonisme

- Substitution hormonale avec des glucocorticoïdes (hydrocortisone) et des minéralocorticoïdes (fludrocortisone).
- Surveillance régulière pour éviter les crises surrénaliennes, particulièrement en cas de stress physiologique.

4. Manifestations neurologiques

- Physiothérapie et prise en charge des neuropathies périphériques.
- Traitement des symptômes autonomiques tels que l’hypotension orthostatique (fludrocortisone, midodrine).

5. Suivi multidisciplinaire

- Nécessité d’une coordination entre pédiatres, endocrinologues, gastro-entérologues, et ophtalmologues.

Perspectives de recherche

Le syndrome AAA reste mal compris, mais les recherches en cours offrent des perspectives prometteuses :

1. **Thérapies géniques** :
    - Correction des mutations dans le gène *AAAS* pour restaurer la fonction de l’alacryline.
2. **Modèles animaux** :
    - Utilisation de modèles murins pour explorer les mécanismes pathologiques et tester de nouvelles interventions.
3. **Amélioration des soins palliatifs** :
    - Développement de nouvelles techniques pour mieux traiter les symptômes, notamment dans les cas d’achalasie réfractaire.

Conclusion

Le syndrome achalasie-addisonisme-alacrimie est une maladie génétique complexe avec des implications multisystémiques. Un diagnostic précoce, basé sur la triade clinique et la confirmation génétique, est essentiel pour améliorer les résultats cliniques. Bien qu’aucun traitement curatif ne soit

disponible, une prise en charge symptomatique multidisciplinaire peut significativement améliorer la qualité de vie des patients. Les avancées dans la recherche génétique et les thérapies ciblées offrent un espoir pour l’avenir.

L’achalasie-alacrymie

L’achalasie-alacrymie est une affection rare souvent associée au syndrome triple A (achalasie-addisonisme-alacrymie), une maladie génétique causée par des mutations du gène *AAAS*. Bien que le syndrome triple A englobe plusieurs manifestations systémiques, certaines formes limitées impliquent uniquement l’achalasie et l’alacrymie, sans insuffisance surrénalienne. Cette présentation partielle est parfois désignée sous le terme d’achalasie-alacrymie et se caractérise principalement par des troubles de la déglutition et une sécheresse oculaire.

Physiopathologie

L’achalasie-alacrymie est liée à un dysfonctionnement des systèmes exocrines et neurologiques autonomes.

1. **Mutation du gène *AAAS*** :
    - Le gène *AAAS*, situé sur le chromosome 12q13, code pour une protéine appelée alacryline, localisée dans les complexes de pores nucléaires. Cette protéine joue un rôle clé dans la régulation des fonctions autonomes, notamment dans les tissus innervés par le système nerveux autonome.
    - Les mutations altèrent la fonction des glandes exocrines (comme les glandes lacrymales) et des muscles lisses (comme ceux de l’œsophage).

2. **Achalasie œsophagienne** :
    - L’achalasie est due à un défaut de relaxation du sphincter inférieur de l’œsophage (SIO), causé par une dégénérescence des neurones myentériques dans l’œsophage.
    - Cette anomalie entraîne une obstruction fonctionnelle, responsable des troubles de la déglutition.
3. **Alacrymie** :
    - La diminution ou l’absence de sécrétion lacrymale est causée par une défaillance des glandes lacrymales, probablement liée à une dysfonction du système nerveux autonome qui les contrôle.

Manifestations cliniques

Les symptômes d’achalasie-alacrymie apparaissent souvent dès l’enfance et peuvent varier en intensité.

1. Alacrymie :

- La réduction ou l'absence de larmes est souvent le premier signe détecté, apparaissant dès la petite enfance.
- Symptômes associés :
    - Sécheresse oculaire chronique, entraînant des irritations oculaires et une sensibilité accrue à la lumière.

- Risque accru d’infections oculaires (kératite, conjonctivite).
- Vision floue et inconfort.

2. Achalasie œsophagienne :

- Apparition progressive de symptômes liés à des troubles de la déglutition :
  - Dysphagie (difficulté à avaler) pour les aliments solides, puis liquides.
  - Régurgitations fréquentes, avec risque de pneumopathies d’inhalation.
  - Douleurs thoraciques ou rétrosternales.
  - Perte de poids et retard de croissance chez l’enfant.

3. Manifestations associées potentielles :

- Bien que non systématiques dans les formes limitées, des symptômes neurologiques autonomes légers peuvent survenir, tels qu’une hypotension orthostatique ou une réduction de la transpiration.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de signes cliniques, de tests fonctionnels et, parfois, d’analyses génétiques.

1. **Tests oculaires** :
   - **Test de Schirmer** : Mesure de la production lacrymale pour confirmer l’alacrymie.

    - Examen à la lampe à fente pour détecter des lésions cornéennes liées à la sécheresse oculaire.
2. **Explorations œsophagiennes** :
    - **Manométrie œsophagienne** : Test clé pour diagnostiquer l'achalasie, montrant un défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et une absence de contractions péristaltiques.
    - **Transit baryté** : Montre une dilatation de l'œsophage avec un rétrécissement en « bec d'oiseau » caractéristique au niveau du SIO.
    - Endoscopie pour exclure une cause mécanique (comme une sténose).
3. **Analyse génétique** :
    - Recherche de mutations dans le gène *AAAS* pour confirmer le diagnostic, surtout si d'autres membres de la famille sont atteints.

Prise en charge

La prise en charge de l'achalasie-alacrymie est multidisciplinaire, avec des approches visant à traiter les symptômes et à prévenir les complications.

1. Traitement de l'alacrymie :

- Larmes artificielles pour hydrater les yeux, utilisées régulièrement tout au long de la journée.
- Gels ou pommades ophtalmiques pour une hydratation prolongée, notamment la nuit.

- Surveillance ophtalmologique pour prévenir ou traiter les infections cornéennes et autres complications.

2. Traitement de l'achalasie :

- **Approches non chirurgicales** :
  - Dilatation pneumatique du SIO pour réduire l'obstruction.
  - Injections de toxine botulique pour diminuer le tonus du sphincter (efficacité temporaire).
- **Approches chirurgicales** :
  - Myotomie de Heller (procédure laparoscopique pour sectionner le SIO).
  - En cas de myotomie, une fundoplicature peut être réalisée pour prévenir le reflux gastro-œsophagien.
- Adaptation diététique : Consommer des aliments liquides ou semi-liquides pour réduire les difficultés alimentaires.

3. Soins complémentaires :

- Surveillance de la croissance et de la nutrition chez les enfants atteints.
- Suivi psychologique en cas d'impact émotionnel lié aux symptômes chroniques.

Pronostic

Bien que l'achalasie-alacrymie soit une affection chronique, une prise en charge précoce et adaptée permet d'améliorer

considérablement la qualité de vie des patients. L'alacrymie peut être bien contrôlée avec un traitement symptomatique, tandis que l'achalasie nécessite souvent des interventions répétées pour maintenir une bonne fonction œsophagienne.

Recherche et Perspectives

1. **Études génétiques** :
    - Identification de mutations spécifiques pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et potentiellement développer des thérapies ciblées.
2. **Développement de traitements innovants** :
    - Techniques avancées de chirurgie mini-invasive pour l’achalasie.
    - Recherche sur des substituts lacrymaux biologiques ou des implants stimulants la production lacrymale.
3. **Base de données sur les maladies rares** :
    - Les collaborations internationales et la mise en place de registres spécifiques permettent une meilleure compréhension des variantes phénotypiques de la maladie.

L’achalasie-microcéphalie

L’achalasie-microcéphalie est une maladie génétique extrêmement rare caractérisée par une association entre un dysfonctionnement œsophagien, appelé achalasie, et une microcéphalie congénitale. Bien qu’elle ait été rapportée dans un nombre limité de cas, cette condition illustre les relations complexes entre les troubles neurologiques et gastro-intestinaux, souvent liés à des mutations génétiques spécifiques.

Définition et Caractéristiques Clés

1. **Achalasie** :
    - Dysfonctionnement de l’œsophage marqué par une incapacité du sphincter inférieur de l’œsophage (SIO) à se relâcher correctement lors de la déglutition.
    - Provoque des symptômes comme la dysphagie, les régurgitations, et la douleur thoracique.
2. **Microcéphalie** :
    - Taille anormalement réduite de la tête due à un développement insuffisant du cerveau pendant la grossesse ou dans les premiers mois après la naissance.
    - Souvent associée à un retard mental, des troubles cognitifs et d’autres anomalies neurologiques.

La combinaison de ces deux manifestations constitue un tableau clinique distinct mais difficile à diagnostiquer en raison de sa rareté.

Physiopathologie

La pathogénie exacte de l’achalasie-microcéphalie reste mal comprise, mais plusieurs hypothèses et découvertes génétiques ont été formulées.

1. **Mutation génétique** :
    - Plusieurs cas documentés ont suggéré des mutations dans des gènes impliqués dans le développement cérébral et le système nerveux autonome.
    - Les gènes tels que *STXBP1*, associés à des troubles neurogénétiques, pourraient jouer un rôle.
2. **Défaut du système nerveux autonome** :
    - L’achalasie est souvent liée à une perte de neurones inhibiteurs dans le plexus myentérique de l’œsophage, responsables de la relaxation du SIO.
    - Ce dysfonctionnement pourrait être secondaire à des anomalies neuronales génétiques affectant à la fois l’œsophage et le cerveau.
3. **Relations cerveau-intestin** :

- Les interactions entre le système nerveux central (atteint par la microcéphalie) et le système nerveux entérique pourraient expliquer l'association entre les troubles neurologiques et gastro-intestinaux.

Manifestations cliniques

Les manifestations varient selon les patients mais incluent généralement les éléments suivants :

1. Achalasie œsophagienne :

- Dysphagie progressive, initialement pour les solides puis pour les liquides.
- Régurgitations alimentaires, souvent nocturnes, avec risque de pneumopathie d’inhalation.
- Douleur thoracique, souvent aggravée par les repas.
- Retard de croissance chez les enfants en raison de la malnutrition.

2. Microcéphalie :

- Réduction de la circonférence crânienne, souvent détectée à la naissance.
- Retard du développement psychomoteur.
- Déficience intellectuelle variable, allant de légère à sévère.
- Convulsions ou troubles épileptiques dans certains cas.

3. Manifestations neurologiques associées :

- Hypotonie musculaire.
- Ataxie ou troubles de la coordination.
- Anomalies visuelles ou auditives possibles.

4. Autres anomalies possibles :

- Malformations cardiaques ou rénales dans certains cas documentés.
- Hypotension orthostatique liée à un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire combinant examens cliniques, imagerie, tests fonctionnels et analyses génétiques.

1. Diagnostic de l’achalasie :

- **Manométrie œsophagienne** : Test de référence montrant une absence de relaxation du SIO et une absence de péristaltisme œsophagien.
- **Transit baryté** : Visualisation d’un rétrécissement en "bec d’oiseau" caractéristique au niveau du SIO.
- Endoscopie : Exclusion de causes mécaniques telles qu'une sténose ou un cancer.

2. Diagnostic de la microcéphalie :

- **Mesure du périmètre crânien** : Comparée aux courbes de croissance standards selon l’âge et le sexe.

- Imagerie cérébrale (IRM ou scanner) : Détection d’un développement cérébral anormal.

3. Analyse génétique :

- Séquençage génétique pour rechercher des mutations connues ou de novo, notamment dans des gènes associés aux troubles du développement neurologique.

Prise en charge

Il n’existe pas de traitement curatif pour l’achalasie-microcéphalie. La prise en charge vise à améliorer les symptômes et à prévenir les complications.

1. Achalasie :

- **Traitements non chirurgicaux** :
  - Dilatation pneumatique : Procédure consistant à élargir le SIO avec un ballonnet.
  - Injections de toxine botulique : Réduction temporaire du tonus du sphincter.
- **Traitements chirurgicaux** :
  - Myotomie de Heller assistée par laparoscopie pour sectionner les fibres musculaires du SIO.
  - Fundoplicature partielle pour prévenir le reflux gastro-œsophagien après la myotomie.

2. Microcéphalie :

- Soins centrés sur la réhabilitation neurologique et le soutien au développement cognitif.

- Kinésithérapie et ergothérapie pour améliorer la motricité.
- Traitement des crises épileptiques, si présentes, avec des anticonvulsivants.

3. Suivi nutritionnel :

- Consultation avec un diététicien pour éviter la malnutrition due à la dysphagie.
- Nutrition entérale ou parentérale dans les cas graves.

4. Soins multidisciplinaires :

- Implication de neurologues, gastro-entérologues, pédiatres, et généticiens pour une gestion coordonnée.

Pronostic

Le pronostic de l'achalasie-microcéphalie dépend de la gravité des manifestations neurologiques et gastro-intestinales. Si l'achalasie peut être gérée efficacement par des interventions chirurgicales ou endoscopiques, la microcéphalie, en revanche, entraîne souvent des séquelles neurologiques durables. Un diagnostic et une prise en charge précoces sont essentiels pour optimiser la qualité de vie des patients.

Perspectives de recherche

1. **Études génétiques approfondies** :
    - Identification de nouveaux gènes impliqués pour améliorer le diagnostic moléculaire.

2. **Thérapies ciblées** :
    - Exploration de thérapies géniques pour corriger les mutations responsables des anomalies cérébrales et autonomes.
3. **Développement de modèles animaux** :
    - Comprendre les mécanismes sous-jacents de la maladie et tester des traitements potentiels.

L'achalasie œsophagienne

L'achalasie œsophagienne est un trouble rare de la motilité œsophagienne, caractérisé par une défaillance du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) à se relâcher et par une absence de péristaltisme dans le corps de l'œsophage. Bien que la plupart des cas soient sporadiques, des formes familiales ont été rapportées, ce qui suggère un rôle important des facteurs génétiques.

Définition et épidémiologie

L'achalasie œsophagienne familiale se réfère à l'apparition de cette pathologie dans plusieurs membres d'une même famille.

- **Prévalence** : L'achalasie sporadique touche environ 1 personne sur 100 000 par an, tandis que les cas familiaux représentent une fraction bien moindre.
- **Hérédité** : Les études suggèrent une transmission autosomique dominante ou récessive dans certains cas, bien que des mutations de novo soient également possibles.
- **Âge d’apparition** : Les formes familiales peuvent se manifester à un âge plus précoce que les formes sporadiques.

Physiopathologie

L'achalasie est due à une dégénérescence des neurones du plexus myentérique (ou d'Auerbach), responsables de la relaxation du SIO et des contractions péristaltiques. Dans les

formes familiales, cette dégénérescence est probablement influencée par des facteurs génétiques.

1. Rôle génétique

- Des mutations ont été identifiées dans des gènes associés à l'immunité ou au développement neuronal, notamment :
    - **Gène HLA-DQ** : Une susceptibilité accrue a été observée chez les porteurs de certains haplotypes HLA.
    - **Mutations dans les gènes récepteurs neuronaux** : Des études ont mis en évidence des anomalies dans les gènes impliqués dans la communication neuronale, bien que ces données restent exploratoires.
- L'implication des interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux (infections virales ou réponses immunitaires aberrantes) est également suspectée.

2. Pathogénie commune avec l'achalasie sporadique

- Infiltration lymphocytaire et destruction neuronale dans le plexus myentérique.
- Réduction des neurones produisant le NO (oxyde nitrique), essentiel à la relaxation du SIO.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'achalasie familiale sont similaires à ceux des formes sporadiques, bien que leur présentation puisse varier en gravité et en âge d'apparition.

1. Dysphagie

- Symptôme principal, affectant d'abord les solides, puis les liquides.
- Souvent progressive, elle entraîne un impact significatif sur la qualité de vie et la nutrition.

2. Régurgitations

- Retour involontaire de nourriture non digérée, surtout nocturne.
- Risque accru de pneumopathie par aspiration.

3. Douleur thoracique

- Douleur rétrosternale intermittente, parfois confondue avec des pathologies cardiaques.

4. Perte de poids

- Résulte de la combinaison de la malnutrition et des difficultés à avaler.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de tests cliniques, fonctionnels et génétiques.

1. Anamnèse familiale

- Identification de cas similaires dans la famille proche ou élargie.
- Analyse généalogique pour évaluer le mode de transmission possible.

2. Tests fonctionnels œsophagiens

- **Manométrie œsophagienne** :
  - Méthode de référence.
  - Détecte l’absence de relaxation du SIO et l’absence de péristaltisme.
- **Transit baryté** :
  - Visualisation d'une dilatation œsophagienne avec un rétrécissement caractéristique en "bec d'oiseau".
- **Endoscopie** :
  - Exclut d'autres causes de dysphagie, comme des tumeurs ou des sténoses.

3. Analyses génétiques

- Recherche de mutations spécifiques dans les familles touchées, surtout dans les gènes impliqués dans l'immunité ou la neurogénèse.

Prise en charge

1. Options non chirurgicales

- **Dilatation pneumatique** :

        - Technique consistant à élargir le SIO avec un ballonnet gonflable.
        - Efficace mais avec un risque de récidive.
    - **Injections de toxine botulique** :
        - Réduction temporaire du tonus musculaire du SIO.
        - Généralement utilisée chez les patients qui ne peuvent pas subir une intervention chirurgicale.

2. Traitements chirurgicaux

- **Myotomie de Heller** :
    - Section chirurgicale des fibres musculaires du SIO pour permettre une meilleure déglutition.
    - Souvent combinée avec une fundoplicature pour prévenir le reflux gastro-œsophagien.
- **Œsophagectomie** :
    - Réservée aux cas sévères ou réfractaires.

3. Suivi nutritionnel

- Régime alimentaire adapté, souvent à base d'aliments liquides ou semi-solides.
- Soutien diététique pour prévenir ou traiter la malnutrition.

4. Suivi familial

- Dépistage des membres de la famille pour détecter d'éventuelles formes précoces ou asymptomatiques.

Pronostic

L’achalasie familiale, bien que chronique, peut être efficacement gérée avec une prise en charge adaptée. Cependant, la nécessité de traitements répétés et le risque de complications, comme le reflux gastro-œsophagien ou des troubles respiratoires, soulignent l'importance d'un suivi à long terme.

Perspectives de recherche

1. **Études génétiques** :
    - Identification de nouveaux gènes responsables pour une meilleure compréhension des formes familiales.
2. **Thérapies ciblées** :
    - Développement de traitements basés sur les mécanismes moléculaires sous-jacents à la dégénérescence neuronale.
3. **Registres de maladies rares** :
    - Collaboration internationale pour collecter et analyser davantage de cas familiaux, afin d’améliorer les diagnostics et les traitements.

Le syndrome d'acheiropodie

Le syndrome d'acheiropodie est une affection congénitale extrêmement rare, caractérisée par l’absence des mains et des pieds chez les individus atteints. Il s’agit d’une forme d'amélie partielle, résultant d'une mutation génétique spécifique. Ce syndrome, rapporté dans quelques familles à travers le monde, illustre la complexité des anomalies du développement des membres.

Définition et épidémiologie

1. Définition

L'acheiropodie se distingue par :

- L’absence congénitale bilatérale des mains et des pieds.
- Des bras et des jambes généralement normaux jusqu’à l’extrémité distale où les segments manquent.
- Une transmission génétique autosomique récessive.

2. Épidémiologie

- Cas documentés principalement au Brésil, dans des populations ayant une consanguinité élevée.
- Prévalence inconnue mais considérée comme extrêmement rare.
- Aucun biais lié au sexe n’a été observé.

Physiopathologie et Génétique

1. Mécanismes génétiques

- Le syndrome est causé par une mutation dans le gène **LMBR1**, situé sur le chromosome 7q36.
- Ce gène joue un rôle crucial dans la régulation de l'expression du facteur de transcription **SHH** (*Sonic Hedgehog*), essentiel au développement embryonnaire des membres.

2. Développement embryonnaire anormal

- Le développement des membres est perturbé en raison d'une signalisation inadéquate via la voie SHH.
- Le défaut entraîne une interruption de la croissance des structures distales, tout en laissant les segments proximaux relativement intacts.

Manifestations cliniques

Les caractéristiques phénotypiques du syndrome d'acheiropodie sont remarquablement homogènes :

- **Amputation bilatérale des mains et des pieds** : Les segments proximaux, comme les bras, les jambes, et les articulations du coude et du genou, se développent normalement.
- **Absence de malformations associées** : Contrairement à d'autres syndromes malformatifs, il n’y a

généralement pas d'autres anomalies congénitales majeures.

- **Fonctionnement cognitif normal** : Le syndrome ne touche pas le système nerveux central ou le développement intellectuel.
- **Adaptations fonctionnelles** : Les individus développent souvent des moyens alternatifs pour effectuer des activités quotidiennes, tels que l'utilisation de prothèses ou de stratégies compensatoires.

Diagnostic

1. Diagnostic prénatal

- **Échographie fœtale** : Peut détecter l'absence des extrémités dès la fin du premier trimestre de grossesse.
- **Analyse génétique** : Confirme le diagnostic en identifiant une mutation homozygote dans le gène LMBR1 chez le fœtus.

2. Diagnostic postnatal

- Observation clinique des malformations caractéristiques.
- Antécédents familiaux : Recherche d'une consanguinité ou d'autres cas similaires dans la famille.

Prise en charge

Le syndrome d'acheiropodie ne peut pas être traité de manière curative, mais des stratégies multidisciplinaires peuvent améliorer la qualité de vie des patients.

1. Soins orthopédiques et prothétiques

- **Prothèses fonctionnelles** : Remplacement des extrémités manquantes pour améliorer la mobilité et les capacités motrices fines.
- **Rééducation fonctionnelle** : Physiothérapie et ergothérapie pour optimiser les compétences motrices.

2. Soutien psychosocial

- Accompagnement psychologique pour aider les patients et leurs familles à faire face aux défis émotionnels liés à la malformation.
- Intégration scolaire et professionnelle : Soutien pour une participation sociale et économique active.

3. Conseil génétique

- Essentiel pour les familles touchées, notamment celles ayant des antécédents de consanguinité.
- Estimation du risque de transmission pour les futures grossesses.

Pronostic

Le syndrome d'acheiropodie n’affecte pas l’espérance de vie. Cependant, il peut limiter certaines activités quotidiennes et professionnelles. Avec des prothèses appropriées et un soutien psychosocial, les individus peuvent mener une vie fonctionnelle et autonome.

Perspectives de recherche

1. Études génétiques avancées

- Investigation des mécanismes moléculaires exacts par lesquels la mutation de LMBR1 perturbe la voie SHH.

2. Modèles animaux

- Utilisation de modèles murins pour simuler les mutations observées chez les humains et explorer des interventions possibles.

3. Innovations prothétiques

- Développement de prothèses robotisées et technologies d'assistance avancées pour améliorer la qualité de vie des patients.

Conclusion

Le syndrome d'acheiropodie est une maladie rare mais bien définie génétiquement. Bien que sa présentation clinique soit limitée à des malformations des membres, il a permis d’éclairer d’importants mécanismes du développement embryonnaire. La

prise en charge reste centrée sur l'amélioration des fonctions motrices et l'inclusion sociale, tandis que la recherche génétique continue de révéler de nouveaux aspects de cette affection.

L’achondrogenèse

L’achondrogenèse regroupe un groupe de maladies génétiques rares et sévères affectant le développement osseux. Ces pathologies, caractérisées par des anomalies de la croissance squelettique, se manifestent principalement par un nanisme sévère, des anomalies des membres et une hypominéralisation osseuse. La condition est généralement létale avant ou peu après la naissance.

Définition et classification

L’achondrogenèse est une maladie des os due à des troubles de l’ossification endochondrale, le processus par lequel le cartilage est transformé en os. Elle est classée en plusieurs types basés sur les caractéristiques cliniques et génétiques :

- **Type 1A (Achondrogenèse de Houston-Harris)** : Forme autosomique récessive causée par des mutations dans le gène **TRIP11**, codant pour la golgine-73.
- **Type 1B (Achondrogenèse de Parenti-Fraccaro)** : Liée à des mutations du gène **SLC26A2**, impliqué dans le métabolisme du sulfate nécessaire à la formation de cartilage.
- **Type 2 (Achondrogenèse de Langer-Saldino)** : Due à des mutations du gène **COL2A1**, codant pour le collagène de type II, essentiel au développement des tissus conjonctifs.

Épidémiologie

- L’achondrogenèse est une maladie extrêmement rare. Sa prévalence exacte est difficile à estimer, mais elle est bien documentée dans des contextes où la consanguinité est fréquente.
- Elle touche les deux sexes de manière égale.

Physiopathologie

1. Ossification endochondrale

Ce processus est essentiel pour le développement des os longs et des structures cartilagineuses. Les anomalies observées dans l’achondrogenèse incluent :

- Une prolifération anormale des cellules cartilagineuses.
- Une hypominéralisation sévère des os longs et de la colonne vertébrale.

2. Gènes impliqués

Les mutations génétiques perturbent les mécanismes moléculaires suivants :

- **TRIP11** (Type 1A) : Perturbe le fonctionnement de l’appareil de Golgi, entraînant des anomalies dans le transport intracellulaire et le métabolisme du cartilage.
- **SLC26A2** (Type 1B) : Interfère avec le métabolisme du sulfate, essentiel pour la synthèse des protéoglycanes du cartilage.

- **COL2A1** (Type 2) : Altère la production de collagène de type II, un composant clé du cartilage et de l'os.

Manifestations cliniques

Les signes cliniques varient selon le type, mais incluent des caractéristiques communes :

1. Morphologie squelettique

- **Hypominéralisation osseuse** : Les os longs apparaissent mal formés ou absents à l’imagerie.
- **Dysmorphisme facial** :
    - Micrognathie.
    - Front proéminent.
- **Thorax hypoplastique** : Conduit souvent à une insuffisance respiratoire.

2. Croissance et développement

- **Nanisme sévère** : Une taille très réduite à la naissance.
- **Raccourcissement des membres** : Plus marqué dans les segments proximaux (humérus, fémur).

3. Atteintes viscérales et autres

- **Hydrops fœtal** : Accumulation anormale de liquide dans les tissus fœtaux.
- **Troubles respiratoires** : En raison d’un thorax étroit et sous-développé.

Diagnostic

1. Diagnostic prénatal

- **Échographie obstétricale** :
    - Raccourcissement marqué des membres.
    - Hypominéralisation osseuse visible dès le deuxième trimestre.
    - Thorax étroit et anormalement formé.
- **Analyse génétique** :
    - Identification des mutations dans les gènes **TRIP11**, **SLC26A2** ou **COL2A1**.

2. Diagnostic postnatal

- **Radiographies** :
    - Hypominéralisation sévère.
    - Vertèbres plates.
- **Examen histologique** :
    - Cartilage désorganisé et absence d’ossification normale.

Prise en charge

1. Prise en charge prénatale

- Conseil génétique pour informer les familles à risque.
- Interruption médicale de grossesse en cas de diagnostic confirmé et pronostic létal.

2. Soins néonataux

- Les bébés atteints d’achondrogenèse nécessitent une prise en charge intensive pour les difficultés respiratoires. Cependant, le pronostic est souvent défavorable.

3. Soutien familial

- Accompagnement psychologique pour les parents confrontés à une perte périnatale.

Pronostic

L’achondrogenèse est une affection généralement létale :

- **Forme prénatale** : Mort intra-utérine fréquente.
- **Forme néonatale** : Décès dans les heures ou jours suivant la naissance en raison d'une insuffisance respiratoire.

Perspectives de recherche

- **Thérapie génique** : Les progrès dans l’édition génétique pourraient ouvrir la voie à des traitements curatifs à l’avenir.
- **Modèles animaux** : Études sur les modèles murins pour explorer les mécanismes moléculaires de l’ossification.
- **Diagnostiques avancés** : Amélioration des techniques d’imagerie prénatale et des tests génétiques.

Conclusion

L’achondrogenèse illustre l’impact profond des anomalies génétiques sur le développement humain. Bien que son pronostic reste sombre, les avancées en génétique et en biologie du développement permettent une meilleure compréhension de la maladie, ouvrant des perspectives pour de futurs traitements.

L'achondroplasie

L'achondroplasie est une forme de nanisme disproportionné due à une altération du développement osseux causée par des mutations génétiques. Elle est l'une des dysplasies osseuses les plus fréquentes, caractérisée par un raccourcissement des membres, des anomalies cranio-faciales et une taille adulte réduite. Bien que non létale, cette condition impose des défis médicaux, sociaux et psychologiques.

Définition et épidémiologie

1. Définition

L'achondroplasie est une **dysplasie osseuse** congénitale qui affecte l'ossification endochondrale, un processus clé pour la croissance des os longs. Elle est causée par des mutations dans le gène **FGFR3** (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*), qui inhibent la prolifération des cellules cartilagineuses au niveau des plaques de croissance.

2. Épidémiologie

- Prévalence : 1 naissance sur 25 000 à 30 000.
- Distribution : Se retrouve dans toutes les populations et sans prédominance sexuelle.
- Transmission :
    - Mutation **de novo** dans environ 80 % des cas.
    - Hérédité autosomique dominante dans 20 % des cas.

Physiopathologie

1. Mutation génétique

- **FGFR3** : Situé sur le chromosome 4 (4p16.3), ce gène code pour un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation négative de la croissance osseuse.
- Les mutations activatrices entraînent une inhibition excessive de la prolifération des chondrocytes dans les plaques de croissance, ce qui réduit la formation d'os.

2. Impact sur le développement osseux

- Les os longs sont particulièrement affectés, avec un raccourcissement marqué des segments proximaux (fémur, humérus).
- La base du crâne est également touchée, ce qui peut causer des anomalies cranio-faciales.

Manifestations cliniques

1. Anomalies squelettiques

- **Nanisme disproportionné** : Raccourcissement des membres par rapport au tronc.
- **Crâne et visage** :
    - Macrocrânie avec front proéminent.
    - Hypoplasie médio-faciale (pont nasal déprimé).
- **Colonne vertébrale** :
    - Hyperlordose lombaire.

        - Cyphose thoracolombaire (souvent transitoire chez les enfants).

2. Croissance et développement

- Taille adulte moyenne :
    - Hommes : 130 cm.
    - Femmes : 125 cm.

3. Complications associées

- **Neurologiques** :
    - Compression de la moelle épinière au niveau du foramen magnum.
    - Hydrocéphalie dans de rares cas.
- **Orthopédiques** :
    - Genu varum (jambes arquées).
    - Risque accru de douleurs articulaires et d’arthrose précoce.
- **Respiratoires** :
    - Apnée obstructive du sommeil due à des anomalies cranio-faciales.
    - Infections respiratoires fréquentes chez les enfants.

Diagnostic

1. Diagnostic prénatal

- **Échographie obstétricale** :

        - Raccourcissement des os longs détectable dès le deuxième trimestre.
        - Macrocrânie et anomalies du profil facial.
    - **Analyse génétique** : Identification de la mutation FGFR3 à partir d'un prélèvement fœtal.

2. Diagnostic postnatal

- **Examen clinique** : Identification des anomalies caractéristiques.
- **Imagerie** :
    - Radiographies montrant un raccourcissement des os longs et une diminution de la largeur des espaces intervertébraux.

Prise en charge

1. Soins médicaux

- **Surveillance de la croissance** : Suivi régulier pour évaluer les courbes de croissance spécifiques aux enfants atteints d'achondroplasie.
- **Gestion des complications** :
    - Traitement de la compression médullaire ou des apnées obstructives.
    - Intervention orthopédique pour les déformations graves (ex. genu varum).

2. Options thérapeutiques

- **Traitement hormonal** : L'utilisation de l'hormone de croissance a montré des bénéfices limités.
- **Thérapies ciblées** : Médicaments expérimentaux (ex. vosoritide) visant à réguler la voie FGFR3.
- **Chirurgie d'allongement des membres** : Procédure optionnelle mais invasive, souvent réalisée pour améliorer la qualité de vie.

3. Soutien psychosocial

- **Éducation** : Adaptations scolaires pour répondre aux besoins spécifiques.
- **Psychologie** : Accompagnement pour favoriser l'acceptation de soi et surmonter les défis sociaux.

Pronostic

L'espérance de vie des personnes atteintes d'achondroplasie est normale dans la majorité des cas, à condition que les complications soient bien prises en charge. Les patients peuvent mener une vie active et productive avec un soutien médical et psychosocial adéquat.

Perspectives de recherche

- **Approches génétiques** :
    - Développement de thérapies géniques pour corriger les mutations FGFR3.
- **Biomédicales** :

        - Amélioration des inhibiteurs de la voie FGFR3 pour moduler la croissance osseuse sans effets secondaires.
- **Socio-éducatives** :
    - Programmes visant à promouvoir l’inclusion et l’acceptation sociale des personnes atteintes de nanisme.

Conclusion

L’achondroplasie est une maladie complexe qui, bien qu’elle entraîne des défis physiques et sociaux, bénéficie de progrès constants dans la compréhension génétique et les traitements. La prise en charge multidisciplinaire, combinée à des avancées thérapeutiques, améliore significativement la qualité de vie des patients.

L’achondroplasie-agammaglobulinémie type suisse

L'achondroplasie-agammaglobulinémie, type suisse, est une condition extrêmement rare associant des caractéristiques cliniques de l’achondroplasie, une forme de dysplasie osseuse, à une immunodéficience humorale sévère. Ce syndrome combine des anomalies du développement osseux à une incapacité du système immunitaire à produire des anticorps en raison d'une agammaglobulinémie.

Définition de la maladie

L’achondroplasie est la forme la plus commune de nanisme disproportionné et résulte d’une mutation dans le gène FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3). Ce gène joue un rôle critique dans la régulation de la croissance osseuse. Dans le cas du type suisse, cette condition est associée à une déficience immunitaire primaire caractérisée par l'absence quasi totale d'immunoglobulines dans le sang, attribuée à un défaut de développement ou de fonctionnement des cellules B.

Épidémiologie

Cette combinaison spécifique a été décrite pour la première fois en Suisse, d’où son appellation. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare, avec seulement quelques cas documentés dans la littérature scientifique. La prévalence exacte est inconnue, mais elle est classée parmi les maladies génétiques rares, affectant moins d’une personne sur un million.

Génétique et pathophysiologie

L'origine génétique précise de cette double condition reste mal définie. Toutefois, des études suggèrent que des mutations simultanées dans FGFR3 (responsable de l'achondroplasie) et des gènes impliqués dans le développement des cellules B, tels que BTK (Bruton Tyrosine Kinase), pourraient expliquer cette combinaison.

- **Achondroplasie** : La mutation FGFR3 entraîne une hyperactivation du récepteur, inhibant la prolifération et la différenciation des chondrocytes responsables de la croissance osseuse.
- **Agammaglobulinémie** : Les mutations dans le gène BTK interfèrent avec le développement normal des lymphocytes B dans la moelle osseuse, entraînant une absence d'anticorps.

Manifestations cliniques

Les patients atteints présentent un tableau clinique mixte :

- **Caractéristiques de l’achondroplasie :**
    - Petite taille disproportionnée.
    - Membres courts, particulièrement les bras et les jambes.
    - Macrocrânie (augmentation relative de la taille de la tête) avec un front proéminent.
    - Hyperlordose lombaire.
- **Signes d’agammaglobulinémie :**

- Infections récurrentes sévères (pneumonies, sinusites, otites).
- Absence d'anticorps mesurables dans le sérum.
- Hypoplasie ou absence des amygdales et des ganglions lymphatiques.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiologiques :

- **Radiologie :** Confirmation des anomalies osseuses caractéristiques de l’achondroplasie.
- **Immunologie :** Taux d'immunoglobulines sériques bas ou indétectables (IgG, IgA, IgM).
- **Analyse génétique :** Recherche de mutations dans les gènes FGFR3 et BTK pour confirmer le diagnostic moléculaire.

Prise en charge

La gestion de cette double condition nécessite une approche multidisciplinaire :

1. **Traitement des infections récurrentes** :
    - Administration régulière d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pour compenser le déficit immunitaire.
    - Prophylaxie antibiotique pour prévenir les infections graves.
2. **Gestion des complications osseuses** :

- Suivi orthopédique pour traiter les déformations osseuses.
- Physiothérapie pour améliorer la mobilité.

3. **Support psychosocial** :
    - Les patients et leurs familles bénéficient d'un accompagnement psychologique en raison des défis physiques et sociaux liés à cette maladie rare.

Recherche et perspectives

L'achondroplasie-agammaglobulinémie, type suisse, est une maladie qui nécessite davantage de recherches. Les progrès récents en thérapie génique, notamment pour les immunodéficiences liées à BTK, offrent des perspectives prometteuses. De plus, des traitements ciblant FGFR3 sont en cours de développement pour améliorer la croissance osseuse chez les patients achondroplasiques.

Conclusion

L'association de l'achondroplasie et de l'agammaglobulinémie est une condition rare qui met en lumière la complexité des interactions entre le système immunitaire et le développement osseux. Une prise en charge précoce et multidisciplinaire est essentielle pour améliorer la qualité de vie des patients. Les recherches futures devraient se concentrer sur les mécanismes génétiques sous-jacents et le développement de traitements innovants.

L’achromatopsie complète

L’achromatopsie complète, aussi connue sous le nom de monocromatisme des bâtonnets, est une maladie génétique rare caractérisée par une incapacité totale à percevoir les couleurs. Les personnes atteintes voient le monde en nuances de gris et rencontrent d'autres troubles visuels associés, comme une photophobie sévère, une vision floue et un nystagmus. Cette pathologie affecte environ une personne sur 30 000 à 50 000 dans la population mondiale.

Physiopathologie

L'achromatopsie complète résulte d'un dysfonctionnement total des cônes, les cellules photoréceptrices spécialisées dans la perception des couleurs et des détails dans des conditions de lumière normale (photopique). Ce dysfonctionnement laisse les bâtonnets, responsables de la vision en faible lumière (scotopique), comme les seuls photorécepteurs actifs.

- **Les cônes et les bâtonnets** :
    - Les cônes sont sensibles à trois longueurs d'onde principales de la lumière : courte (bleu), moyenne (vert) et longue (rouge). Leur absence de fonctionnement rend impossible la différenciation des couleurs.
    - Les bâtonnets, bien qu'efficaces dans l’obscurité, sont saturés en lumière vive, ce qui cause une photophobie intense et une réduction de l'acuité visuelle.

Génétique

L’achromatopsie est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans des gènes impliqués dans la fonction des cônes. Les gènes les plus fréquemment impliqués sont :

- **CNGA3** et **CNGB3** : Codent pour des sous-unités des canaux ioniques des cônes.
- **GNAT2** : Impliqué dans la cascade de transduction de la lumière.
- **PDE6C** et **PDE6H** : Codent pour des enzymes régulant les signaux lumineux dans les cônes.
- **ATF6** : Récemment associé à une forme spécifique d’achromatopsie liée au stress du réticulum endoplasmique.

Ces mutations perturbent le fonctionnement normal des cônes, entraînant leur absence de réponse aux stimuli lumineux.

Manifestations cliniques

Les patients atteints d'achromatopsie complète présentent un tableau clinique bien défini :

1. **Absence totale de perception des couleurs** :
    - Les patients perçoivent uniquement des nuances de gris.
    - Ils confondent systématiquement les couleurs et ne peuvent pas effectuer de tâches nécessitant une différenciation chromatique.
2. **Photophobie sévère** :

    - L'exposition à une lumière vive provoque un inconfort marqué, obligeant souvent les patients à porter des lunettes teintées ou des verres polarisants.
3. **Réduction de l'acuité visuelle** :
    - Typiquement de 1/10 à 3/10.
    - La vision centrale, qui dépend des cônes, est gravement affectée.
4. **Nystagmus** :
    - Mouvement involontaire des yeux, généralement horizontal, causé par le dysfonctionnement des cônes.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs approches :

1. **Examen clinique** : Évaluation de la perception des couleurs (tests d'Ishihara, anomaloscope).
2. **Électrorétinogramme (ERG)** : Absence de réponse des cônes confirmant leur dysfonctionnement.
3. **Analyse génétique** : Identification des mutations dans les gènes associés.

Prise en charge et traitements

L’achromatopsie complète n’a pas encore de traitement curatif, mais plusieurs stratégies visent à améliorer la qualité de vie des patients :

1. **Aides visuelles** :
    - Lunettes teintées ou verres polarisants pour réduire la photophobie.
    - Dispositifs d'aide à la lecture et à la navigation pour compenser la faible acuité visuelle.
2. **Thérapies expérimentales** :
    - **Thérapie génique** : Des essais cliniques prometteurs explorent l’utilisation de vecteurs viraux pour corriger les mutations dans CNGA3 et CNGB3.
    - **Prothèses rétiniennes** : Technologies émergentes visant à stimuler directement la rétine.
3. **Accompagnement psychologique et éducatif** :
    - Formation à l'utilisation des aides techniques.
    - Soutien dans l’adaptation aux défis quotidiens, notamment pour les jeunes patients.

Recherche et perspectives

Les avancées en thérapie génique et en biotechnologie offrent un espoir croissant pour les patients atteints d'achromatopsie. Des essais cliniques sur les thérapies géniques ciblant les gènes CNGA3 et CNGB3 ont montré des résultats encourageants en termes de restauration partielle de la vision des couleurs chez les modèles animaux et certains humains. De plus, la recherche sur l’édition génétique (CRISPR-Cas9) ouvre des perspectives inédites pour corriger les mutations sous-jacentes.

Conclusion

L’achromatopsie complète est une maladie rare mais invalidante qui affecte profondément la vie quotidienne des patients. Bien que le traitement curatif ne soit pas encore disponible, les progrès en sciences génétiques et en technologies visuelles laissent entrevoir des solutions prometteuses pour l’avenir. Une prise en charge adaptée et un accompagnement multidisciplinaire sont essentiels pour optimiser la qualité de vie des personnes atteintes.

L’achromatopsie incomplète liée à l’X

L’achromatopsie incomplète liée à l’X, également appelée daltonisme bleu-cône monochromatique (BCM, pour *Blue Cone Monochromacy*), est une forme rare de trouble de la vision des couleurs causée par un dysfonctionnement partiel des cônes. Contrairement à l’achromatopsie complète, cette affection préserve partiellement la fonction des cônes bleus (sensibles aux courtes longueurs d’onde), permettant une vision des couleurs limitée mais non normale.

Cette maladie est liée au chromosome X et affecte principalement les hommes, tandis que les femmes porteuses sont généralement asymptomatiques ou présentent des troubles légers. BCM affecte environ 1 personne sur 100 000 à 300 000 dans la population mondiale.

Physiopathologie

L’achromatopsie incomplète liée à l’X est caractérisée par un défaut fonctionnel ou structurel des cônes rouges (longue longueur d’onde, L) et verts (moyenne longueur d’onde, M). Ces cônes sont responsables de la vision dans des conditions photopiques (lumière intense) et de la perception des couleurs basées sur ces spectres.

En revanche, les cônes bleus (courte longueur d’onde, S) et les bâtonnets (vision scotopique en faible lumière) fonctionnent

normalement. Par conséquent, les patients perçoivent des couleurs dans une palette limitée où les bleus dominent, tandis que les rouges et les verts sont confondus ou absents.

Génétique

L’achromatopsie incomplète liée à l’X est causée par des mutations dans des gènes situés sur le chromosome X :

- **OPN1LW** : Codant pour le pigment opsine des cônes L (rouge).
- **OPN1MW** : Codant pour le pigment opsine des cônes M (vert).
- **LCR (Locus Control Region)** : Régulant l’expression des gènes OPN1LW et OPN1MW.

Les mutations entraînent une absence ou une production anormale des pigments photorécepteurs dans les cônes rouges et verts, causant leur dysfonctionnement. Étant donné que ces gènes sont portés par le chromosome X, les hommes (XY) sont affectés s'ils héritent d'un X porteur de la mutation, tandis que les femmes (XX) bénéficient généralement de l'effet protecteur du deuxième chromosome X.

Manifestations cliniques

Les symptômes de BCM sont moins graves que ceux de l’achromatopsie complète mais partagent certaines caractéristiques :

1. **Altération de la vision des couleurs** :

- Vision limitée aux nuances de bleu, jaune et gris.
- Confusion fréquente entre le rouge et le vert.

2. **Photophobie modérée à sévère** :
    - Une sensibilité à la lumière peut être présente, mais elle est moins marquée que dans l’achromatopsie complète.
3. **Réduction de l'acuité visuelle** :
    - Généralement comprise entre 1/10 et 5/10.
    - Une vision floue due au dysfonctionnement des cônes L et M.
4. **Nystagmus** :
    - Moins fréquent ou moins marqué que dans l’achromatopsie complète.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs examens spécialisés :

1. **Tests de la vision des couleurs** :
    - Les tests d'Ishihara et les anomaloscopes révèlent une confusion rouge-vert.
2. **Électrorétinogramme (ERG)** :
    - Réponse réduite ou absente des cônes L et M.
    - Fonction normale des cônes S et des bâtonnets.
3. **Analyse génétique** :
    - Identification de mutations dans OPN1LW, OPN1MW ou LCR.

Prise en charge et traitements

L’achromatopsie incomplète liée à l’X n’a pas encore de traitement curatif, mais plusieurs approches visent à améliorer la qualité de vie des patients :

1. **Aides visuelles** :
    - Lunettes teintées ou filtres colorés pour améliorer le contraste et réduire la photophobie.
    - Loupes et aides technologiques pour compenser la basse vision.
2. **Réhabilitation visuelle** :
    - Programmes spécialisés pour aider les patients à optimiser leur perception visuelle et leur adaptation aux activités quotidiennes.
3. **Thérapies expérimentales** :
    - **Thérapie génique** : Des essais cliniques explorent la restauration des pigments manquants dans les cônes L et M.
    - **Implants de cônes artificiels** : Des technologies expérimentales visant à implanter des photorécepteurs fonctionnels sont en cours de développement.

Recherche et perspectives

Les avancées en thérapie génique, notamment l’utilisation de vecteurs viraux pour réintroduire des gènes fonctionnels dans les cônes L et M, sont prometteuses pour les patients atteints de

BCM. En parallèle, des travaux sur la modification de l’expression de la LCR pour réactiver les gènes des opsines offrent également des espoirs.

L'édition génomique par CRISPR-Cas9 pourrait, à terme, permettre de corriger directement les mutations dans les gènes responsables, offrant une option curative potentielle.

Conclusion

L’achromatopsie incomplète liée à l’X est une affection rare mais invalidante, ayant un impact significatif sur la vision des couleurs et l’acuité visuelle. Bien que les traitements actuels soient principalement palliatifs, la recherche sur les thérapies géniques et la biotechnologie laisse entrevoir des solutions curatives pour l’avenir. Une prise en charge précoce et une adaptation des stratégies de vie permettent aux patients de maximiser leur autonomie et leur qualité de vie.

L’acidémie isovalérique

L’acidémie isovalérique (IVA) est un trouble métabolique héréditaire rare, appartenant au groupe des acidémies organiques. Cette pathologie autosomique récessive est causée par une déficience enzymatique qui perturbe la dégradation de la leucine, un acide aminé essentiel. L’IVA se caractérise par une accumulation toxique d’isovalérylcarnitine et d’isovalérylglycine, entraînant une acidose métabolique, des crises métaboliques aiguës et des complications chroniques si elle n’est pas traitée.

Physiopathologie

L’IVA est causée par une mutation dans le gène **IVD**, situé sur le chromosome 15q15.1, qui code pour l’enzyme isovaléryl-CoA déshydrogénase. Cette enzyme joue un rôle clé dans la voie catabolique de la leucine en catalysant la conversion de l’isovaléryl-CoA en 3-méthylcrotonyl-CoA.

Lorsque l’enzyme est déficiente ou absente :

- L’isovaléryl-CoA s’accumule, provoquant une toxicité cellulaire.
- Les métabolites toxiques, tels que l’isovalérylcarnitine et l’isovalérylglycine, se retrouvent dans le sang et l’urine.
- Cette accumulation entraîne une acidose métabolique sévère, des atteintes neurologiques et des symptômes systémiques.

Manifestations cliniques

L’acidémie isovalérique peut se présenter sous deux formes principales :

1. **Forme néonatale aiguë** :
    - Début dans les premiers jours de vie.
    - Symptômes :
        - Léthargie, vomissements, hypotonie.
        - Acidose métabolique sévère et hyperammoniémie.
        - Odeur distinctive de « pieds transpirants », due à l’excrétion d’acide isovalérique.
    - Risque élevé de coma métabolique et de décès sans traitement rapide.
2. **Forme chronique intermittente** :
    - Début plus tardif, souvent après des périodes de stress métabolique (jeûne prolongé, infections).
    - Symptômes :
        - Retard de développement, troubles neurologiques.
        - Anorexie, vomissements récurrents.
        - Episodes de décompensations métaboliques récurrentes.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs approches :

1. **Analyse des métabolites sanguins et urinaires** :

- Acidose métabolique avec anion gap élevé.
- Présence de métabolites spécifiques comme l'isovalérylglycine dans l'urine et l'isovalérylcarnitine dans le sang.

2. **Tests enzymatiques** :
    - Détection d'une activité réduite ou absente de l'isovaléryl-CoA déshydrogénase dans les fibroblastes ou les lymphocytes.
3. **Analyse génétique** :
    - Identification des mutations dans le gène **IVD**.
4. **Dépistage néonatal** :
    - Dans de nombreux pays, l'IVA est incluse dans les programmes de dépistage néonatal élargi grâce à la spectrométrie de masse en tandem, permettant une détection précoce.

Prise en charge et traitements

Le traitement vise à prévenir l'accumulation de métabolites toxiques et à traiter les épisodes aigus :

1. **Régime alimentaire spécifique** :
    - Restriction en leucine : Apport contrôlé en protéines naturelles, complété par des formules pauvres en leucine.
    - Supplémentation en carnitine et glycine : Favorise l'élimination des métabolites sous

forme d’isovalérylcarnitine et d’isovalérylglycine.

2. **Gestion des crises aiguës** :
    - Administration de glucose et de lipides par voie intraveineuse pour réduire le catabolisme.
    - Hémodialyse dans les cas graves d’hyperammoniémie ou d’acidose métabolique.
3. **Surveillance régulière** :
    - Évaluation périodique des niveaux d’acides organiques urinaires et de carnitine plasmatique.
    - Contrôle des marqueurs nutritionnels pour éviter des carences.
4. **Conseil génétique** :
    - Indispensable pour les familles affectées, afin de guider les décisions concernant les grossesses futures.

Complications et pronostic

1. **Complications** :
    - Troubles neurologiques, y compris des retards cognitifs et moteurs.
    - Défaillance hépatique ou rénale dans les formes sévères mal contrôlées.
2. **Pronostic** :

- Avec un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée, la plupart des patients peuvent mener une vie relativement normale.
- Les formes néonatales non traitées sont associées à un taux de mortalité élevé.

Recherche et perspectives

La recherche actuelle explore des traitements novateurs :

- **Thérapie génique** : Potentiel de corriger les mutations dans le gène **IVD**.
- **Enzymothérapie de substitution** : Développement d'enzymes synthétiques pour remplacer l'isovaléryl-CoA déshydrogénase.
- **Probiotiques modifiés** : Utilisation de bactéries génétiquement modifiées pour métaboliser l'isovaléryl-CoA dans l'intestin.

Ces avancées pourraient améliorer la qualité de vie des patients et réduire le fardeau des traitements diététiques stricts.

Conclusion

L'acidémie isovalérique est une maladie rare mais grave, nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire. Grâce aux progrès en dépistage néonatal et en thérapies métaboliques, les perspectives pour les patients atteints sont en constante amélioration. Cependant, des efforts accrus en recherche sont nécessaires pour développer des traitements curatifs.

L’acidémie méthylmalonique avec homocystinurie

L’acidémie méthylmalonique avec homocystinurie (AMMH) est une maladie héréditaire rare et complexe appartenant au groupe des acidémies organiques. Elle est caractérisée par une accumulation anormale d’acides méthylmaloniques et d’homocystéine dans le corps, due à des anomalies dans la métabolisation de certains acides aminés et acides gras. Cette pathologie résulte d’une déficience enzymatique ou d’un défaut dans la synthèse ou l’utilisation de la cobalamine (vitamine B12).

L’AMMH entraîne une variété de symptômes, allant des troubles neurologiques et oculaires aux complications métaboliques graves. Une prise en charge précoce et rigoureuse est essentielle pour limiter ses effets délétères.

Physiopathologie

L’AMMH est causée par des mutations dans des gènes impliqués dans le métabolisme de la cobalamine ou dans l’activité enzymatique de la méthionine synthase (MTR) et de la méthylmalonyl-CoA mutase (MMUT). Ces mutations perturbent plusieurs voies métaboliques importantes :

1. **Dégradation des acides aminés et des lipides** :
    - La conversion de méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA est altérée, provoquant une accumulation d’acide méthylmalonique.

    - Cette réaction dépend de la méthylmalonyl-CoA mutase, qui nécessite la cobalamine comme cofacteur actif.
2. **Cycle du méthionine et métabolisme de l’homocystéine** :
    - La méthionine synthase, essentielle pour convertir l’homocystéine en méthionine, est déficiente ou inactive.
    - Cela entraîne une hyperhomocystéinémie toxique et un déficit en méthionine.

Les perturbations de ces voies provoquent une acidose métabolique, des dommages neurologiques et des complications cardiovasculaires.

Génétique

L’AMMH est une maladie autosomique récessive, causée par des mutations dans plusieurs gènes :

1. **Gènes affectant la synthèse ou l’utilisation de la cobalamine** :
    - *MMACHC* : Mutation la plus fréquente, responsable de la forme *cblC*.
    - *MMADHC* : Impliqué dans la forme *cblD*.
    - *LMBRD1* : Associé à la forme *cblF*.
    - *ABC transporter genes* (ABCD4, etc.) : Liés à d'autres formes rares.
2. **Gènes affectant directement les enzymes** :

- *MTR* : Codant pour la méthionine synthase.
- *MTRR* : Codant pour la méthionine synthase réductase, essentielle pour réactiver la méthionine synthase.

Ces mutations provoquent une incapacité à métaboliser la cobalamine en ses formes actives, méthylcobalamine et adénosylcobalamine, nécessaires aux réactions métaboliques susmentionnées.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'AMMH varient en fonction de la gravité de la déficience enzymatique et du moment du diagnostic.

1. **Forme néonatale** :
    - Symptômes apparaissant dès les premières semaines de vie.
    - Vomissements, hypotonie, troubles respiratoires.
    - Acidose métabolique sévère, hyperammoniémie et coma métabolique.
2. **Forme infantile/juvénile** :
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Troubles cognitifs et comportementaux.
    - Convulsions, nystagmus, et atteintes visuelles dues à une neuropathie optique.
3. **Complications chroniques** :
    - Cardiopathies : Athérosclérose précoce liée à l'hyperhomocystéinémie.

- Troubles rénaux : Dysfonction rénale progressive due à l’accumulation d’acides organiques.
- Atteintes neurologiques : Spasticité, troubles de la marche, et neuropathie périphérique.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d’analyses biochimiques et génétiques :

1. **Tests métaboliques** :
    - Élévation des taux d’acide méthylmalonique et d’homocystéine dans le sang et l’urine.
    - Présence de cobalamine inactive ou anormale dans les cellules.
2. **Analyse génétique** :
    - Identification de mutations dans les gènes associés.
3. **Dépistage néonatal** :
    - La spectrométrie de masse en tandem permet de détecter précocement les taux anormaux de métabolites.
4. **Électroencéphalogramme et IRM cérébrale** :
    - Évaluation des atteintes neurologiques et cérébrales.

Prise en charge et traitements

Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, une prise en charge précoce peut considérablement améliorer le pronostic :

1. **Traitement métabolique** :
    - Supplémentation en cobalamine active (hydroxycobalamine) par voie intramusculaire.
    - Administration de bétaïne : Favorise la conversion de l'homocystéine en méthionine.
    - Supplémentation en carnitine : Améliore l'élimination des métabolites toxiques.
2. **Régime alimentaire** :
    - Restriction en protéines pour réduire l'apport en acides aminés propionogéniques (valine, isoleucine, méthionine, thréonine).
    - Complémentation en nutriments essentiels pour prévenir les carences.
3. **Traitement des crises aiguës** :
    - Administration intraveineuse de glucose et lipides pour réduire le catabolisme protéique.
    - Dialyse pour éliminer les métabolites en cas d'acidose sévère.
4. **Surveillance et prise en charge des complications** :
    - Contrôle régulier des fonctions rénale, cardiaque et neurologique.
    - Traitement symptomatique des atteintes ophtalmiques et neurologiques.

Recherche et perspectives

La recherche actuelle explore des approches innovantes pour traiter l'AMMH :

- **Thérapie génique** : Correction des mutations dans les gènes impliqués, avec des essais prometteurs en modèles précliniques.
- **Enzymothérapie de substitution** : Développement d'enzymes actives administrables.
- **Biomarqueurs avancés** : Identification de marqueurs précoces pour mieux surveiller l'évolution de la maladie.

Ces avancées pourraient transformer la prise en charge de l'AMMH dans les prochaines années.

Conclusion

L'acidémie méthylmalonique avec homocystinurie est une maladie rare mais grave, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Grâce aux progrès dans le dépistage néonatal et les traitements métaboliques, le pronostic des patients s'est amélioré. Cependant, des efforts soutenus en recherche sont essentiels pour développer des traitements curatifs et améliorer la qualité de vie des patients.

L’acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible

L’acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible, est une maladie métabolique rare due à un trouble héréditaire du métabolisme des acides organiques. Elle fait partie du groupe des acidémies organiques, caractérisées par une accumulation toxique d’acides organiques dans le sang et les tissus. Dans cette forme spécifique, la pathologie résulte d’une anomalie dans la conversion de la vitamine B12 en ses formes actives, ce qui perturbe la voie métabolique impliquant la méthylmalonyl-CoA mutase, une enzyme essentielle à la dégradation des acides aminés et des acides gras.

Une prise en charge précoce et un traitement adapté peuvent significativement améliorer le pronostic.

Physiopathologie

L’acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible, est causée par une déficience dans l'une des formes actives de la vitamine B12 : **l’adénosylcobalamine**, cofacteur essentiel de la méthylmalonyl-CoA mutase. Cette enzyme intervient dans la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, une étape clé du métabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et thréonine) et des acides gras à chaîne impaire.

Lorsque la méthylmalonyl-CoA mutase est inactive ou que l’adénosylcobalamine n’est pas disponible :

- **Accumulation d’acide méthylmalonique** : Ce métabolite devient toxique pour les cellules, entraînant des lésions neurologiques, rénales et hépatiques.
- **Acidose métabolique** : L’accumulation de ces composés dans le plasma provoque une baisse du pH sanguin, affectant de nombreux organes.

La sensibilité à la vitamine B12 signifie que l’administration de doses pharmacologiques de cobalamine peut corriger partiellement ou totalement le déficit enzymatique.

Génétique

L’acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible, est une maladie **autosomique récessive**, causée par des mutations dans les gènes suivants :

1. **MMUT** : Mutation dans le gène codant pour la méthylmalonyl-CoA mutase. Certaines variantes répondent à la vitamine B12 (formes sensibles), tandis que d'autres non.
2. **Cobalamine A (cblA)** : Mutations dans le gène *MMAA* affectant la conversion de la vitamine B12 en adénosylcobalamine.
3. **Cobalamine B (cblB)** : Mutations dans le gène *MMAB*, affectant également la synthèse de l’adénosylcobalamine.

Ces mutations entraînent un dysfonctionnement partiel ou complet du métabolisme de la méthylmalonyl-CoA.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'acidémie méthylmalonique isolée varient en fonction de la gravité de la déficience enzymatique et de la réponse à la vitamine B12 :

1. **Forme néonatale aiguë** :
    - Apparition des symptômes dans les premiers jours ou semaines de vie.
    - Vomissements, léthargie, hypotonie.
    - Acidose métabolique sévère avec anion gap élevé.
    - Hyperammoniémie et risque de coma métabolique.
2. **Forme infantile ou tardive** :
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Intolérance au jeûne, vomissements récurrents, et épisodes de décompensations métaboliques en cas de stress (infections, chirurgies).
    - Insuffisance rénale progressive due à l'accumulation de métabolites toxiques.
3. **Complications chroniques** :
    - Neuropathie périphérique et atteintes neurologiques centrales.

- Anomalies hématologiques (anémie mégaloblastique).
- Retard de croissance.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d'analyses biochimiques, enzymatiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques** :
    - Élévation des niveaux d'acide méthylmalonique dans le plasma et l'urine.
    - Acidose métabolique avec anion gap élevé.
2. **Tests enzymatiques** :
    - Détection d'une activité réduite ou absente de la méthylmalonyl-CoA mutase dans les fibroblastes ou les lymphocytes.
3. **Test thérapeutique** :
    - Amélioration clinique et biochimique après administration de doses pharmacologiques de vitamine B12 (hydroxycobalamine ou cyanocobalamine).
4. **Analyse génétique** :
    - Identification de mutations dans les gènes *MMUT*, *MMAA* ou *MMAB*.
5. **Dépistage néonatal** :

- Utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour détecter précocement l'acide méthylmalonique dans le sang des nouveau-nés.

Prise en charge et traitements

La prise en charge vise à corriger les déséquilibres métaboliques et à prévenir les complications :

1. **Supplémentation en vitamine B12** :
    - Administration intramusculaire d'hydroxycobalamine à fortes doses (1 à 10 mg par jour).
    - Chez les patients répondeurs, cela peut réduire ou normaliser les niveaux d'acide méthylmalonique.
2. **Régime alimentaire spécifique** :
    - Restriction en protéines pour limiter l'apport en acides aminés propionogéniques (valine, isoleucine, méthionine et thréonine).
    - Utilisation de préparations diététiques spécialisées pauvres en protéines naturelles.
3. **Traitement des crises métaboliques** :
    - Administration intraveineuse de glucose et de lipides pour réduire le catabolisme des protéines.
    - Correction de l'acidose métabolique avec du bicarbonate de sodium ou des agents alcalinisants.

4. **Supplémentation en carnitine** :
    - Aide à éliminer les métabolites toxiques sous forme de composés solubles.
5. **Surveillance régulière** :
    - Évaluation des niveaux d'acide méthylmalonique et de vitamine B12 dans le plasma.
    - Surveillance des fonctions rénale et neurologique.
6. **Transplantation d'organe** (dans les cas graves) :
    - Transplantation hépatique ou hépatorénale dans les cas d'insuffisance d'organes ou de troubles métaboliques incontrôlables.

Complications et pronostic

1. **Complications** :
    - Insuffisance rénale chronique.
    - Retard de croissance et troubles du développement.
    - Risque de lésions neurologiques irréversibles si le traitement est tardif ou insuffisant.
2. **Pronostic** :
    - Dépend de la précocité du diagnostic et de la réponse au traitement.

- Les patients répondeurs à la vitamine B12 peuvent avoir une qualité de vie nettement améliorée.

Perspectives et recherche

La recherche sur l’acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible, se concentre sur :

- **Thérapie génique** : Correction des mutations dans les gènes responsables.
- **Enzymothérapie de substitution** : Développement d’enzymes actives administrables par voie exogène.
- **Modèles animaux** : Études sur les souris pour comprendre les mécanismes de la maladie et tester de nouveaux traitements.

Ces avancées promettent de transformer la prise en charge de cette pathologie dans un avenir proche.

L'acidémie pipécolique

L'acidémie pipécolique, également connue sous le nom d'hyperpipécolémie, est une maladie métabolique héréditaire extrêmement rare. Elle est classée parmi les troubles du métabolisme des acides aminés, spécifiquement liés à la lysine. Ce trouble résulte d'une accumulation de pipécolate, un intermédiaire dans le métabolisme de la lysine, dans le sang, les tissus et les liquides biologiques.

L'acidémie pipécolique peut être associée à des troubles neurologiques, mais elle est également liée à d'autres maladies métaboliques, notamment les peroxysomopathies, telles que l’adrénoleucodystrophie et le syndrome de Zellweger.

Physiopathologie

L’acidémie pipécolique est causée par un défaut dans le métabolisme de la lysine, un acide aminé essentiel. La lysine est normalement dégradée dans les mitochondries via une série de réactions enzymatiques. L'une des étapes intermédiaires produit le pipécolate, qui est ensuite métabolisé par la voie peroxysomale.

Dans les cas d'acidémie pipécolique, ce processus est perturbé :

1. **Accumulation de pipécolate** : Le dysfonctionnement enzymatique entraîne une accumulation de cet acide dans le plasma, le liquide céphalorachidien et les urines.

2. **Toxicité neurologique** : L’accumulation de pipécolate peut avoir des effets neurotoxiques, contribuant à des déficiences neurologiques progressives.

L’acidémie pipécolique est parfois un symptôme secondaire des troubles peroxysomaux, car ces organites cellulaires sont essentiels pour le catabolisme du pipécolate.

Génétique

L’acidémie pipécolique est une maladie **autosomique récessive**. Elle peut résulter de mutations dans des gènes codant pour des enzymes ou des protéines impliquées dans :

- La dégradation de la lysine.
- Les fonctions peroxysomales.

Parmi ces gènes, les mutations dans *PEX1*, *PEX6* ou d'autres gènes liés aux peroxysomes sont particulièrement fréquentes dans les syndromes de Zellweger, où l'acidémie pipécolique est une manifestation secondaire.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'acidémie pipécolique varient largement, allant de cas asymptomatiques à des formes graves avec des complications neurologiques.

1. **Symptômes neurologiques** :
    - Hypotonie (diminution du tonus musculaire).
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Convulsions.

- Troubles cognitifs et intellectuels.

2. **Autres symptômes associés** :
    - Anomalies hépatiques : Hépatomégalie et dysfonction hépatique dans les cas liés aux peroxysomes.
    - Atteintes oculaires : Notamment des troubles de la vision.
    - Malformations crâniennes ou squelettiques dans le cadre de syndromes complexes.
3. **Association avec d'autres maladies** :
   L’acidémie pipécolique peut être associée à des troubles peroxysomaux plus complexes tels que :
    - Le syndrome de Zellweger : Une atteinte multisystémique grave avec défaillances neurologiques et hépatiques.
    - L’adrénoleucodystrophie : Une maladie liée à l’accumulation d’acides gras à très longue chaîne.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs analyses biochimiques et génétiques :

1. **Tests biochimiques** :
    - Dosage du pipécolate dans le sang, les urines et le liquide céphalorachidien.

- Les niveaux de pipécolate sont élevés dans ces fluides chez les patients atteints.

2. **Analyses génétiques** :
    - Recherche de mutations dans les gènes liés au métabolisme de la lysine ou aux peroxysomes.
    - Identification des mutations dans des gènes tels que *PEX1*, *PEX6* ou autres pour les cas associés à des peroxysomopathies.
3. **Examens complémentaires** :
    - IRM cérébrale : Peut montrer des anomalies neurologiques.
    - Analyses des fonctions hépatiques et des taux d'acides gras à très longue chaîne (surtout dans les cas de troubles peroxysomaux associés).

Prise en charge et traitements

L’acidémie pipécolique n’a pas de traitement curatif, mais une prise en charge symptomatique peut améliorer la qualité de vie des patients :

1. **Régime alimentaire** :
    - Restriction en lysine dans l’alimentation pour limiter la production de pipécolate.
    - Utilisation de formules alimentaires spéciales faibles en protéines naturelles.
2. **Prise en charge des complications neurologiques** :

- Traitement des convulsions par des anticonvulsivants.
- Thérapies physiques et occupationnelles pour améliorer le développement moteur et cognitif.

3. **Prise en charge des maladies associées** :
    - Les syndromes peroxysomaux nécessitent une approche multidisciplinaire, incluant des soins neurologiques, hépatiques et nutritionnels.
4. **Recherche de thérapies innovantes** :
    - La thérapie génique et d'autres approches expérimentales sont en cours d'exploration pour traiter les troubles métaboliques héréditaires.

Pronostic

Le pronostic de l'acidémie pipécolique dépend de :

- La gravité de l'accumulation de pipécolate.
- L'association ou non avec des troubles peroxysomaux.

Les formes isolées (sans atteintes peroxysomales) ont généralement un meilleur pronostic si elles sont prises en charge rapidement. Les formes associées, comme dans le syndrome de Zellweger, sont plus graves avec un pronostic souvent défavorable.

Perspectives de recherche

Les axes de recherche actuels pour l'acidémie pipécolique incluent :

- **Études génétiques approfondies** pour identifier les mutations responsables.
- **Développement de traitements ciblés**, notamment des inhibiteurs enzymatiques ou des substituts métaboliques.
- **Compréhension des mécanismes neurotoxiques** liés à l’accumulation de pipécolate, pour développer des thérapies neuroprotectrices.

Ces recherches offrent de l’espoir pour des interventions plus efficaces à l’avenir.

L'acidémie propionique

L'acidémie propionique (AP) est une maladie métabolique héréditaire rare appartenant au groupe des acidémies organiques. Elle est causée par une déficience enzymatique affectant le métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée, des acides gras à chaîne impaire et de certains lipides. Ce trouble entraîne une accumulation toxique d'acide propionique et de métabolites connexes dans le sang, les tissus et les organes, causant des épisodes de décompensation métabolique et des complications chroniques graves.

Avec une prise en charge précoce, les patients peuvent voir leur pronostic et leur qualité de vie considérablement améliorés, bien que les défis liés à la gestion à long terme persistent.

Physiopathologie

L'acidémie propionique est causée par un déficit en **propionyl-CoA carboxylase (PCC)**, une enzyme mitochondriale impliquée dans la conversion du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA, une étape clé du catabolisme des acides aminés valine, isoleucine, méthionine et thréonine, ainsi que des acides gras à chaîne impaire.

Lorsque la PCC est déficiente, les conséquences sont les suivantes :

1. **Accumulation de métabolites toxiques** : Les niveaux d'acide propionique, de 3-hydroxypropionate, de

propionylcarnitine et d'autres composés augmentent dans le sang et les tissus.
2. **Acidose métabolique** : Ces métabolites provoquent une baisse du pH sanguin, entraînant des perturbations cellulaires et organiques.
3. **Inhibition des fonctions cellulaires** : Les métabolites toxiques interfèrent avec les voies métaboliques essentielles, y compris la gluconéogenèse et la synthèse des protéines, ce qui contribue aux symptômes multisystémiques.

Génétique

L'acidémie propionique est une maladie **autosomique récessive** causée par des mutations dans les gènes **PCCA** et **PCCB**, qui codent pour les sous-unités alpha et bêta de la propionyl-CoA carboxylase, respectivement.

1. **Mutations dans PCCA** :
    - Entraînent une absence ou un dysfonctionnement de la sous-unité alpha.
    - Ces mutations peuvent être détectées par séquençage génétique.
2. **Mutations dans PCCB** :
    - Affectent la sous-unité bêta, réduisant la capacité enzymatique globale.

Les deux formes génétiques aboutissent à une perte de fonction enzymatique, bien que la sévérité clinique puisse varier selon les mutations spécifiques.

Manifestations cliniques

L'acidémie propionique présente une large variabilité clinique, allant de formes néonatales graves à des manifestations plus tardives et moins sévères.

1. **Forme néonatale** (la plus fréquente) :
    - Symptômes apparaissant dans les premiers jours de vie.
    - Vomissements, léthargie, hypotonie.
    - Acidose métabolique sévère, hyperammoniémie, et risque de coma métabolique.
    - Insuffisance cardiaque ou myocardiopathie dans les cas graves.
2. **Forme tardive ou intermittente** :
    - Symptômes apparaissant après la période néonatale, souvent déclenchés par un stress métabolique (infections, jeûne prolongé).
    - Retard de croissance et de développement.
    - Episodes récurrents de vomissements, léthargie et décompensations métaboliques.
3. **Complications chroniques** :
    - **Neurologiques** : Retard mental, troubles moteurs, épilepsie.

- **Cardiaques** : Myocardiopathie dilatée.
- **Rénales** : Insuffisance rénale chronique secondaire à la toxicité des métabolites.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des analyses métaboliques, enzymatiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques** :
    - Acidose métabolique avec anion gap élevé.
    - Hyperammoniémie et cétonurie.
    - Augmentation des niveaux d'acide propionique, de propionylcarnitine (C3) et d'autres métabolites dans le plasma et les urines.
2. **Tests enzymatiques** :
    - Activité réduite de la propionyl-CoA carboxylase dans les fibroblastes ou les leucocytes.
3. **Analyse génétique** :
    - Identification des mutations dans les gènes *PCCA* ou *PCCB*.
4. **Dépistage néonatal** :
    - Utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour détecter la propionylcarnitine (C3) élevée dans les échantillons de sang des nouveau-nés.

Prise en charge et traitements

L’acidémie propionique nécessite une prise en charge multidisciplinaire incluant des interventions nutritionnelles, pharmacologiques et parfois chirurgicales :

1. **Régime alimentaire** :
    - Restriction stricte en protéines pour limiter l'apport en acides aminés propionogéniques.
    - Substitution par des préparations diététiques spécifiques pauvres en protéines naturelles et riches en acides aminés essentiels.
2. **Traitement des épisodes aigus** :
    - Administration intraveineuse de glucose et de lipides pour réduire le catabolisme des protéines.
    - Correction de l’acidose métabolique avec du bicarbonate de sodium.
    - Traitement de l’hyperammoniémie avec des médicaments comme le phénylbutyrate ou l’arginine.
3. **Supplémentation en carnitine** :
    - Permet l’élimination des métabolites toxiques sous forme de composés solubles (propionylcarnitine).
4. **Utilisation de biotine** :
    - Certaines formes d’acidémie propionique répondent à la biotine, un cofacteur de la propionyl-CoA carboxylase.

5. **Transplantation hépatique** :
    - Recommandée dans les cas graves ou en cas de décompensations métaboliques fréquentes.
    - Améliore la capacité métabolique et réduit la fréquence des crises aiguës.

Complications et pronostic

1. **Complications** :
    - Retard de développement neurologique.
    - Myocardiopathie et insuffisance cardiaque.
    - Insuffisance rénale chronique.
2. **Pronostic** :
    - Dépend de la précocité du diagnostic, de la gravité de la maladie et de l'efficacité de la prise en charge.
    - Les formes néonatales graves ont un pronostic réservé, tandis que les formes tardives mieux gérées permettent une meilleure qualité de vie.

Perspectives de recherche

La recherche sur l'acidémie propionique explore plusieurs approches innovantes :

- **Thérapie génique** : Vise à corriger les mutations responsables dans les gènes *PCCA* et *PCCB*.

- **Enzymothérapie de substitution** : Administration d’enzymes fonctionnelles pour pallier la déficience enzymatique.
- **Modèles animaux** : Études sur des souris pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie et tester de nouveaux traitements.

Ces avancées pourraient révolutionner la prise en charge de cette maladie dans les années à venir.

L'acidémie succinique

L'acidémie succinique, également appelée déficit en succinate-CoA ligase, est une maladie métabolique héréditaire extrêmement rare, faisant partie des troubles de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est causée par une mutation génétique entraînant un dysfonctionnement de l'enzyme succinate-CoA ligase, essentielle au cycle de Krebs. Cette anomalie métabolique conduit à une accumulation anormale de succinate, entraînant des perturbations énergétiques et métaboliques à l'origine de manifestations multisystémiques.

Physiopathologie

La succinate-CoA ligase est une enzyme clé du cycle de Krebs, également connu sous le nom de cycle de l'acide citrique, qui joue un rôle crucial dans la production d'énergie cellulaire. Cette enzyme catalyse la conversion du succinyl-CoA en succinate et en GTP ou ATP, selon le type de sous-unité impliquée.

Les dysfonctionnements enzymatiques dus à des mutations dans les gènes codant les sous-unités de la succinate-CoA ligase (SCL) provoquent :

1. **Accumulation de succinate** :
    - L'excès de succinate perturbe le cycle de Krebs, entraînant un déficit en ATP, nécessaire au fonctionnement normal des cellules.

- L'accumulation de succinate dans le plasma, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les urines peut être toxique, notamment pour les cellules nerveuses.

2. **Stress oxydatif et dysfonction mitochondriale** :
    - Le dysfonctionnement du cycle de Krebs affecte également la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant une production accrue de radicaux libres et une réduction de l’efficacité énergétique cellulaire.

Génétique

L’acidémie succinique est causée par des mutations dans les gènes **SUCLG1** et **SUCLA2**, qui codent respectivement pour les sous-unités alpha et bêta de la succinate-CoA ligase.

1. **Mutations dans SUCLG1** :
    - Associées à des phénotypes sévères, touchant plusieurs systèmes organiques.
    - Ce type est souvent caractérisé par des déficits neurologiques précoces.
2. **Mutations dans SUCLA2** :
    - Plus souvent associées à des atteintes musculaires, comme la myopathie mitochondriale, ainsi qu’à une perte auditive neurosensorielle.

La transmission est **autosomique récessive**, nécessitant la présence de deux copies mutées pour manifester la maladie.

Manifestations cliniques

L'acidémie succinique présente des signes cliniques très variables selon la sévérité du déficit enzymatique et les systèmes atteints.

1. **Neurologiques** :
    - Hypotonie congénitale.
    - Retard global de développement.
    - Atrophie cérébrale, détectée par IRM.
    - Convulsions et troubles épileptiques.
2. **Musculaires** :
    - Myopathie mitochondriale avec faiblesse musculaire progressive.
    - Intolérance à l’effort.
3. **Métaboliques** :
    - Acidose métabolique chronique ou intermittente.
    - Hypoglycémie récurrente.
4. **Audition et vision** :
    - Perte auditive neurosensorielle.
    - Troubles visuels dus à une atteinte du nerf optique.
5. **Signes systémiques** :
    - Dystonie, spasticité.
    - Retard staturo-pondéral dans les cas sévères.

Diagnostic

Le diagnostic de l’acidémie succinique repose sur une combinaison de critères cliniques, biochimiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques** :
    - Accumulation de succinate détectée dans le sang, les urines et le LCR.
    - Profil anormal des acides organiques dans les urines, avec augmentation du succinate et d'autres métabolites intermédiaires du cycle de Krebs.
2. **Études enzymatiques** :
    - Mesure de l’activité de la succinate-CoA ligase dans les fibroblastes ou les muscles.
3. **Imagerie cérébrale** :
    - IRM montrant des signes d’atrophie cérébrale ou des lésions spécifiques associées à des troubles mitochondriaux.
4. **Analyse génétique** :
    - Identification des mutations dans les gènes *SUCLG1* ou *SUCLA2*.

Prise en charge et traitements

L’acidémie succinique ne bénéficie pas actuellement de traitement curatif, mais une prise en charge multidisciplinaire permet de gérer les symptômes et de ralentir la progression de la maladie :

1. **Soutien nutritionnel et métabolique** :
    - Supplémentation en cofacteurs mitochondriaux tels que la **coenzyme Q10**, la **carnitine**, et les vitamines du groupe B (notamment la riboflavine).
    - Régime alimentaire adapté pour éviter les stress métaboliques.
2. **Gestion des crises métaboliques** :
    - Perfusions intraveineuses de glucose et bicarbonate pour traiter l'acidose métabolique aiguë.
    - Éviter les périodes prolongées de jeûne.
3. **Thérapies symptomatiques** :
    - Kinésithérapie et ergothérapie pour améliorer la mobilité et réduire la spasticité.
    - Traitement des convulsions avec des médicaments antiépileptiques adaptés.
4. **Prise en charge auditive et visuelle** :
    - Appareils auditifs pour traiter la perte auditive neurosensorielle.
    - Surveillance régulière des troubles ophtalmologiques.
5. **Soins palliatifs dans les cas sévères** :
    - Lorsque la maladie progresse rapidement, une prise en charge palliative peut être nécessaire pour maintenir le confort du patient.

Pronostic

Le pronostic de l'acidémie succinique varie selon la gravité de la maladie :

- Les formes sévères, apparaissant dès la période néonatale, sont souvent associées à une mortalité précoce.
- Les formes modérées ou tardives permettent une survie prolongée avec des défis liés à la gestion des complications neurologiques et métaboliques chroniques.

Une détection précoce grâce à des programmes de dépistage néonatal pourrait améliorer les perspectives pour les patients, bien que cela reste rarement pratiqué en raison de la rareté de la maladie.

Perspectives de recherche

Les axes de recherche actuels sur l'acidémie succinique incluent :

1. **Thérapie génique** : Développement de techniques pour corriger les mutations génétiques dans *SUCLG1* et *SUCLA2*.
2. **Thérapies enzymatiques** : Exploration d'enzymes de substitution pour compenser le déficit en succinate-CoA ligase.
3. **Modèles cellulaires et animaux** : Étude des mécanismes pathologiques pour mieux comprendre les

effets de l'accumulation de succinate sur les cellules et les tissus.

4. **Amélioration des suppléments métaboliques** : Développement de nouvelles formulations de cofacteurs mitochondriaux pour optimiser la production d'énergie.

Le déficit en acide phytanique oxydase

Le déficit en acide phytanique oxydase est une maladie métabolique rare faisant partie des troubles de la peroxysomopathie, un groupe de pathologies affectant les peroxysomes. Cette affection est également connue sous le nom de maladie de Refsum liée à l'α-oxydation, en référence à l'accumulation excessive d'acide phytanique dans les tissus et le plasma. Elle entraîne des manifestations multisystémiques, affectant particulièrement le système nerveux, les yeux, la peau, et parfois le cœur.

Physiopathologie

L'acide phytanique est un acide gras dérivé principalement de sources alimentaires, notamment les produits animaux ruminants et certains poissons. Contrairement aux acides gras standards, il possède une ramification méthyle en position 3, ce qui empêche son dégradation par la β-oxydation classique. L'acide phytanique est normalement dégradé par une voie alternative appelée **α-oxydation**, qui a lieu dans les peroxysomes. Cette voie dépend de l'action de l'acide phytanique oxydase, une enzyme clé. En cas de déficit en acide phytanique oxydase, l'acide phytanique s'accumule dans les tissus et le sang, provoquant une toxicité cellulaire.

Causes génétiques

La maladie est causée par des mutations dans le gène **PHYH** (Phytanoyl-CoA Hydroxylase), qui code pour l'acide phytanique oxydase, ou dans le gène **PEX7**, qui joue un rôle dans le transport des protéines au niveau des peroxysomes. Ces mutations sont transmises sur un mode **autosomique récessif**, ce qui signifie que deux copies du gène muté sont nécessaires pour développer la maladie.

Manifestations cliniques

Le déficit en acide phytanique oxydase se caractérise par un tableau clinique hétérogène. Les principaux signes incluent :

- **Neuropathie périphérique** : atteinte sensorielle et motrice progressive, souvent asymétrique.
- **Rétinite pigmentaire** : conduisant à une cécité nocturne, puis à une perte progressive de la vision périphérique.
- **Anosmie** : perte de l’odorat, qui peut être un symptôme précoce.
- **Ichtyose** : épaississement et desquamation de la peau.
- **Ataxie cérébelleuse** : troubles de la coordination et de l'équilibre.
- **Cardiomyopathie** et arythmies : dans les formes avancées.
- **Surdité** : perceptive ou mixte.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **Dosage plasmatique de l’acide phytanique**, montrant une élévation significative.
2. **Analyse génétique** pour identifier les mutations dans les gènes **PHYH** ou **PEX7**.
3. **Tests électrophysiologiques** (EMG, potentiels évoqués visuels) pour évaluer les atteintes neurologiques.
4. **Imagerie** : IRM cérébrale pour détecter des anomalies dans le cervelet ou d'autres structures cérébrales.

Prise en charge

Le traitement vise à réduire l'accumulation d'acide phytanique et à gérer les complications :

1. **Régime alimentaire strict** : suppression des aliments riches en acide phytanique, comme les produits laitiers, la viande de ruminants, et certains poissons.
2. **Plasmaphérèse** : utilisée pour réduire rapidement les niveaux plasmatiques d'acide phytanique en cas de crise aiguë.
3. **Réhabilitation neurologique** : pour atténuer les handicaps moteurs et sensoriels.
4. **Surveillance cardiaque** : pour prévenir les complications cardiovasculaires.

Pronostic

Le pronostic varie selon la précocité du diagnostic et la mise en place d’un traitement. Une prise en charge adaptée permet souvent de ralentir la progression des symptômes et d'améliorer la qualité de vie. Cependant, les atteintes visuelles et neurologiques peuvent être irréversibles si le traitement est retardé.

Le double déficit en acides aminés aromatiques décarboxylés

Le double déficit en acides aminés aromatiques décarboxylés (AADC) est un trouble métabolique héréditaire extrêmement rare affectant la synthèse des neurotransmetteurs. Cette affection est causée par une anomalie dans l'enzyme AADC, essentielle à la conversion des acides aminés aromatiques en neurotransmetteurs actifs, tels que la dopamine et la sérotonine. Ce déficit entraîne une carence systémique en ces neurotransmetteurs, avec des répercussions sévères sur le système nerveux central et périphérique.

Physiopathologie

L'enzyme AADC (acide aminé aromatique décarboxylase) joue un rôle clé dans la biosynthèse des neurotransmetteurs monoaminergiques :

- Elle transforme la **L-dopa** en dopamine.
- Elle convertit le **5-hydroxytryptophane (5-HTP)** en sérotonine.

Lorsque l'activité de cette enzyme est déficiente, les niveaux de dopamine et de sérotonine sont fortement réduits, tandis que leurs précurseurs, la L-dopa et le 5-HTP, s'accumulent. Cette perturbation provoque un dysfonctionnement neuronal global, affectant principalement le contrôle moteur, la régulation de l’humeur et les fonctions autonomes.

Causes génétiques

Le déficit en AADC est causé par des mutations du gène **DDC**, situé sur le chromosome 7, qui code pour l'enzyme AADC. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, ce qui signifie que les patients doivent hériter de deux copies mutées du gène pour manifester la maladie. Ces mutations altèrent la structure ou la fonction de l'enzyme, entraînant une activité enzymatique réduite ou absente.

Manifestations cliniques

Les premiers symptômes apparaissent généralement dans les premiers mois de vie et peuvent inclure :

1. **Troubles moteurs** :
    - Hypotonie sévère (flaccidité musculaire) dès la naissance.
    - Dystonie (mouvements anormaux, postures involontaires).
    - Retard global de développement moteur (incapacité à tenir sa tête, à s'asseoir ou à marcher).
2. **Dysfonctionnements autonomes** :
    - Dysrégulation de la température corporelle.
    - Hypoglycémie récurrente.
    - Sueurs excessives et hypersalivation.
3. **Troubles oculomoteurs** :

    - Crises d’**oculogyre** (déviation des yeux vers le haut ou les côtés).
4. **Autres symptômes** :
    - Troubles du sommeil.
    - Irritabilité ou pleurs prolongés.
    - Déficience cognitive dans les cas graves.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d'examens cliniques, biologiques et génétiques :

1. **Dosage des métabolites** :
    - Augmentation des niveaux de L-dopa et de 5-HTP dans le liquide céphalorachidien (LCR).
    - Réduction des niveaux d'acide homovanillique (HVA, métabolite de la dopamine) et d'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA, métabolite de la sérotonine).
2. **Tests enzymatiques** :
    - Analyse de l'activité enzymatique de l’AADC dans des fibroblastes ou des lymphocytes.
3. **Analyse génétique** :
    - Identification de mutations dans le gène **DDC** pour confirmer le diagnostic.
4. **Imagerie cérébrale** :
    - IRM ou TEP scan pour exclure d'autres anomalies structurelles.

Prise en charge et traitement

Le déficit en AADC est une maladie incurable, mais plusieurs approches thérapeutiques permettent d'améliorer les symptômes :

1. **Thérapies pharmacologiques** :
    - **Suppléments en pyridoxine (vitamine B6)** : cofacteur essentiel pour l'activité de l'enzyme AADC résiduelle.
    - **Agonistes dopaminergiques** (comme la bromocriptine) pour compenser la carence en dopamine.
    - **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** pour prolonger la durée de vie des neurotransmetteurs.
2. **Thérapies nutritionnelles** :
    - Régime alimentaire adapté pour minimiser les effets secondaires métaboliques.
3. **Traitement des symptômes associés** :
    - Physiothérapie pour améliorer le tonus musculaire et les capacités motrices.
    - Médicaments pour contrôler les symptômes autonomes, comme l'hypotension orthostatique ou les sueurs excessives.
4. **Thérapies innovantes** :
    - **Thérapie génique** : Des essais cliniques ont évalué l'injection de vecteurs viraux transportant

une copie fonctionnelle du gène DDC dans le cerveau. Ces approches prometteuses visent à restaurer la production de dopamine et de sérotonine.

Pronostic

Le pronostic est variable et dépend de la gravité des mutations, du diagnostic précoce et de la mise en œuvre des traitements. Sans prise en charge, la maladie entraîne des complications graves affectant la qualité de vie. Cependant, des interventions thérapeutiques appropriées peuvent améliorer significativement les fonctions motrices et autonomes, bien que les déficits cognitifs puissent persister.

L’exposition anténatale à l’acide valproïque

L’exposition anténatale à l’acide valproïque (AVP), un anticonvulsivant largement prescrit pour traiter l’épilepsie, les troubles bipolaires et parfois les migraines, est associée à des risques significatifs pour le développement fœtal. Bien que l’acide valproïque soit efficace pour la gestion de ces affections, son utilisation pendant la grossesse soulève de graves préoccupations en raison de ses effets tératogènes et neurodéveloppementaux.

Propriétés pharmacologiques de l'acide valproïque

L'acide valproïque agit principalement en augmentant les niveaux de GABA (acide gamma-aminobutyrique) dans le système nerveux central, inhibant ainsi l'excitabilité neuronale excessive. Cependant, son passage facile à travers la barrière placentaire expose le fœtus à des concentrations similaires à celles retrouvées chez la mère, augmentant ainsi les risques d’effets indésirables.

Effets tératogènes

L'exposition à l'acide valproïque au cours du premier trimestre de la grossesse est fortement associée à des malformations congénitales majeures. Les anomalies les plus courantes incluent :

1. **Malformations du tube neural** :

    - Spina bifida (l’une des malformations les plus caractéristiques).
    - Anencéphalie.
2. **Malformations cardiaques congénitales** :
    - Défauts septaux (auriculaires et ventriculaires).
3. **Anomalies craniofaciales** :
    - Fente labiale et/ou palatine.
    - Dysmorphie faciale spécifique, incluant un front haut, une lèvre supérieure fine, et une base nasale large.
4. **Anomalies squelettiques** :
    - Malformations des membres (p. ex., syndactylie ou polydactylie).

Le risque de malformations majeures chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque est estimé à **10-15 %**, soit un taux nettement supérieur à celui observé dans la population générale (environ 3 %).

Impacts neurodéveloppementaux

En plus des malformations physiques, l’exposition prénatale à l’acide valproïque est associée à des altérations neurodéveloppementales. Ces effets incluent :

1. **Troubles du spectre autistique (TSA)** :
    - L'incidence des TSA est significativement plus élevée chez les enfants exposés à l’AVP in utero.
2. **Retards cognitifs et intellectuels** :

- Les enfants exposés présentent souvent des scores de QI inférieurs à la moyenne.
- Retards dans le langage et les capacités motrices.

3. **Troubles de l’attention** :
    - Prévalence accrue de troubles déficitaires de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).
4. **Troubles du comportement** :
    - Anxiété, impulsivité, et difficultés sociales.

Les mécanismes impliqués sont complexes et incluent des altérations épigénétiques, du stress oxydatif, et des perturbations dans le développement neuronal normal.

Facteurs influençant la gravité des effets

1. **Dose** :
    - Les effets tératogènes et neurodéveloppementaux augmentent de manière dose-dépendante. Une dose quotidienne supérieure à **1 000 mg** est particulièrement associée à un risque accru.
2. **Durée d'exposition** :
    - L’exposition au cours du premier trimestre est critique pour les malformations structurelles, tandis qu’une exposition prolongée pendant toute la grossesse peut aggraver les déficits neurodéveloppementaux.

3. **Coadministration d’autres médicaments** :
    - La polythérapie augmente le risque de toxicité cumulative.

Prise en charge et recommandations

Face à ces risques, des recommandations strictes ont été établies pour l’utilisation de l’acide valproïque chez les femmes en âge de procréer :

1. **Avant la grossesse** :
    - Préférer des alternatives thérapeutiques moins risquées (lamotrigine, lévétiracétam).
    - Prescrire l'acide valproïque uniquement si les autres traitements sont inefficaces.
2. **Pendant la grossesse** :
    - En cas de nécessité absolue, maintenir la dose efficace minimale.
    - Administration d’acide folique à forte dose (**5 mg/jour**) pour réduire le risque de malformations du tube neural.
3. **Suivi postnatal** :
    - Surveillance attentive du développement cognitif, moteur et comportemental de l’enfant exposé.

Perspectives de recherche

Des efforts sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la toxicité de l’acide valproïque. La recherche sur les traitements complémentaires, comme les antioxydants ou les modulateurs épigénétiques, pourrait réduire les impacts de l’exposition prénatale.

Conclusion

Bien que l’acide valproïque reste une option thérapeutique essentielle pour certaines affections neurologiques, son utilisation pendant la grossesse nécessite une attention particulière. Les effets potentiellement graves sur le développement fœtal justifient une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices, ainsi qu’une surveillance continue des enfants exposés.

L'acidose tubulaire rénale distale primitive familiale

L'acidose tubulaire rénale distale primitive familiale (ATRd), également appelée acidose tubulaire distale héréditaire, est un trouble rénal rare caractérisé par une incapacité des tubules distaux à sécréter efficacement les ions hydrogène (H^+) dans les urines, entraînant une acidose métabolique hyperchlorémique. Cette pathologie est liée à des anomalies génétiques affectant les protéines essentielles à l'équilibre acido-basique rénal.

Physiopathologie

Dans un rein normal, les tubules distaux et les cellules intercalaires α des tubules collecteurs jouent un rôle clé dans l'excrétion des ions H^+, processus crucial pour maintenir un pH sanguin physiologique (7,35–7,45). En cas de dysfonctionnement, les conséquences incluent :

1. **Accumulation systémique d'acides** :
    - Une incapacité à acidifier l'urine conduit à une acidose métabolique chronique.
2. **Perte de bicarbonates** :
    - L'incapacité des reins à conserver les bicarbonates aggrave l'acidose métabolique.
3. **Hypokaliémie** :

- L’augmentation de l’échange sodium-potassium dans les tubules entraîne une fuite accrue de potassium dans les urines.

4. **Néphrocalcinose et lithiase rénale** :
    - L’augmentation du calcium urinaire et un pH urinaire élevé favorisent la précipitation de sels calciques dans les reins.

Étiologie génétique

L'ATRd familiale est due à des mutations dans des gènes impliqués dans les fonctions des cellules intercalaires α. Les principaux gènes impliqués sont :

1. **ATP6V1B1 et ATP6V0A4** :
    - Ces gènes codent pour des sous-unités de la pompe H^+-ATPase vacuolaire, essentielle à la sécrétion des ions H^+.
    - Les mutations dans ces gènes sont associées à une ATRd autosomique récessive, souvent liée à une surdité neurosensorielle.
2. **SLC4A1** :
    - Ce gène code pour l'échangeur anionique 1 (AE1), responsable du transport des bicarbonates.
    - Les mutations sont associées à une ATRd autosomique dominante, généralement sans surdité.

Manifestations cliniques

L'ATRd se manifeste principalement dans l'enfance, bien que des formes plus légères puissent être diagnostiquées plus tard. Les symptômes incluent :

1. **Symptômes métaboliques et rénaux** :
    - Acidose métabolique chronique.
    - Hypokaliémie (provoquant faiblesse musculaire, paralysies transitoires).
    - Néphrocalcinose et lithiases rénales.
2. **Retard de croissance** :
    - Un retard staturo-pondéral est fréquent chez les enfants non traités en raison d’une acidose chronique.
3. **Déformations osseuses** :
    - Ostéomalacie ou rachitisme, causés par une perturbation de l'équilibre phosphocalcique.
4. **Surdité neurosensorielle** :
    - Présente dans les formes récessives liées aux mutations ATP6V1B1 et ATP6V0A4.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des analyses biologiques et génétiques, complétées par des examens d'imagerie.

1. **Analyses biologiques** :

- **Acidose métabolique hyperchlorémique** (anion gap normal).
- pH urinaire inapproprié (>5,5) malgré l'acidose systémique.
- Hypokaliémie.
- Hypercalciurie et hypocitraturie.

2. **Tests fonctionnels rénaux** :
    - Test de charge acide (chlorure d'ammonium) pour évaluer la capacité des reins à acidifier l'urine.
3. **Imagerie rénale** :
    - Échographie montrant une néphrocalcinose ou des calculs rénaux.
4. **Analyse génétique** :
    - Séquençage des gènes **ATP6V1B1**, **ATP6V0A4**, et **SLC4A1** pour confirmer le diagnostic.

Prise en charge et traitement

L'objectif principal du traitement est de corriger l'acidose métabolique et de prévenir les complications à long terme :

1. **Correction de l'acidose** :
    - Administration de bicarbonates ou de citrates (2-5 mEq/kg/j).
2. **Gestion de l’hypokaliémie** :
    - Suppléments de potassium si nécessaire.
3. **Prévention des complications rénales** :

    - Surveillance régulière de la fonction rénale, du calcium et du citrate urinaires.
    - Hydratation abondante pour prévenir la lithiase.
4. **Traitement des complications osseuses** :
    - Suppléments en vitamine D et calcium.
5. **Prise en charge de la surdité** (dans les formes récessives) :
    - Appareillage auditif ou implants cochléaires si nécessaire.

Pronostic

Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée permettent généralement de prévenir les complications graves et d'assurer une croissance et un développement normaux. Cependant, des complications rénales chroniques (insuffisance rénale) peuvent survenir chez les patients non traités ou diagnostiqués tardivement.

L’acidose lactique congénitale infantile

L’acidose lactique congénitale infantile est une affection métabolique rare caractérisée par une accumulation excessive d'acide lactique dans le sang. Cette condition est le plus souvent associée à des anomalies dans le métabolisme énergétique mitochondrial, entraînant une incapacité des cellules à produire efficacement de l'énergie. Cet article explore les causes, les manifestations cliniques, les options diagnostiques et les stratégies de gestion de cette pathologie.

Causes et mécanismes sous-jacents

L’acidose lactique congénitale est principalement due à des mutations génétiques affectant les enzymes clés impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale ou le cycle de Krebs. Ces anomalies peuvent inclure :

- **Déficits en pyruvate déshydrogénase (PDH)** : Cette enzyme joue un rôle central dans la conversion du pyruvate en acétyl-CoA, étape clé pour l’entrée dans le cycle de Krebs.
- **Déficiences dans la chaîne respiratoire mitochondriale** : Les mutations des complexes I, III ou IV peuvent perturber l’oxydation des substrats énergétiques.
- **Troubles métaboliques secondaires** : Certaines maladies comme les déficiences en biotinidase ou les

désordres liés au métabolisme des acides aminés peuvent également conduire à l'accumulation de lactate.

Ces anomalies entraînent un excès de production d'acide lactique et une altération de son élimination, provoquant une acidose métabolique sévère.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'acidose lactique congénitale varient selon la gravité et la nature des anomalies génétiques. Chez le nourrisson, les signes courants incluent :

- **Troubles neurologiques précoces** : Hypotonie, convulsions, retard de développement psychomoteur.
- **Troubles gastro-intestinaux** : Vomissements récurrents, anorexie et perte de poids.
- **Signes cardiorespiratoires** : Tachypnée, détresse respiratoire, cardiomyopathie.
- **Hépatomégalie** et dysfonction hépatique.
- **Fatigue sévère** : En raison du déficit énergétique systémique.

Dans certains cas, les épisodes aigus d'acidose lactique peuvent être déclenchés par des infections, un stress métabolique ou des jeûnes prolongés.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d’examens biologiques, d’imagerie et de tests génétiques. Les principales étapes diagnostiques incluent :

- **Dosages biologiques** :
    - Mesure des taux de lactate et de pyruvate sanguins.
    - Identification d’une acidose métabolique (pH sanguin abaissé, bicarbonates réduits).
- **Tests enzymatiques** : Analyse des activités enzymatiques dans les fibroblastes ou biopsies musculaires pour détecter des déficits spécifiques.
- **Imagerie cérébrale** : IRM pour évaluer les lésions caractéristiques des mitochondriopathies (atrophie cérébrale, lésions dans les noyaux gris centraux).
- **Analyse génétique** : Séquençage des gènes impliqués dans les maladies mitochondriales ou le métabolisme du pyruvate.

Approches thérapeutiques

Il n’existe pas de traitement curatif pour l'acidose lactique congénitale infantile, mais certaines interventions peuvent améliorer la qualité de vie et réduire les complications :

- **Support nutritionnel** :
    - Régimes spécifiques limitant les apports en glucides pour réduire la production de lactate.
    - Supplémentation en thiamine (cofacteur de la PDH) ou en biotine pour certains déficits enzymatiques.
- **Thérapies pharmacologiques** :

        - Dichloroacétate (DCA) : Un traitement expérimental qui stimule la PDH en inhibant la PDH kinase.
        - Utilisation de bicarbonates ou d’autres agents alcalinisants pour corriger l’acidose.
- **Interventions préventives** :
    - Éviter les jeûnes prolongés, les infections non traitées, ou d'autres stress métaboliques.
- **Soins de support** : Physiothérapie, gestion des complications neurologiques et cardiopulmonaires.

Dans les cas graves, la transplantation d’organes, comme une greffe de foie, peut être envisagée.

Pronostic

Le pronostic de l’acidose lactique congénitale infantile dépend de la gravité de la maladie et de la rapidité de la prise en charge. Bien que certains enfants présentent des formes modérées compatibles avec une survie prolongée, les formes sévères entraînent souvent une issue létale dans les premières années de vie. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle pour maximiser les chances de survie et améliorer la qualité de vie.

L'acidose rénale tubulaire

L'acidose rénale tubulaire (ART) associée à une surdité progressive est une affection génétique rare qui combine un dysfonctionnement rénal et une perte auditive progressive. Elle est causée par des mutations dans des gènes impliqués dans le transport des ions au niveau des tubules rénaux et de la cochlée. Cet article examine en détail les mécanismes sous-jacents, les manifestations cliniques, les méthodes diagnostiques et les options thérapeutiques.

Physiopathologie

L'ART avec surdité progressive est souvent liée à une altération des protéines impliquées dans l'équilibre des ions dans les cellules rénales et auditives. Les principales formes incluent :

- **ART distale (type I)** : Une incapacité des cellules des tubules collecteurs à excréter les ions hydrogène, entraînant une acidose métabolique et une perte d’équilibre électrolytique.
- **Mutations génétiques associées** :
    - Gène *ATP6V1B1* : Code pour une sous-unité de la pompe à protons vacuolaire, essentielle dans les cellules intercalaires du rein et les cellules de soutien de la cochlée.
    - Gène *ATP6V0A4* : Responsable d’une autre sous-unité de la pompe à protons, également essentielle au transport ionique.

Ces dysfonctionnements entraînent des conséquences métaboliques rénales et affectent la capacité de la cochlée à maintenir les gradients ioniques nécessaires pour la perception sonore.

Manifestations cliniques

Le syndrome d'ART avec surdité progressive se caractérise par des symptômes affectant à la fois les systèmes rénal et auditif :

1. **Manifestations rénales** :
    - Acidose métabolique chronique avec anion gap normal.
    - Hypokaliémie (faibles niveaux de potassium), entraînant une faiblesse musculaire et des crampes.
    - Hypercalciurie (excrétion excessive de calcium), favorisant la formation de calculs rénaux et la néphrocalcinose.
    - Retard de croissance chez les enfants en raison de la perturbation métabolique chronique.
2. **Manifestations auditives** :
    - Surdité neurosensorielle bilatérale progressive, généralement détectée dans l’enfance.
    - Les patients peuvent initialement présenter une perte auditive légère qui s’aggrave avec le temps, souvent vers l’adolescence ou l’âge adulte jeune.
3. **Autres symptômes** :

- Polyurie (urines abondantes) et polydipsie (soif excessive) dues à une diminution de la capacité des reins à concentrer l'urine.
- Fatigue chronique liée à l'acidose et aux déséquilibres électrolytiques.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d’arguments cliniques, biologiques et génétiques :

- **Examens biologiques** :
    - pH sanguin et bicarbonates abaissés, reflétant une acidose métabolique.
    - Kaliémie diminuée.
    - Hypercalciurie et, dans certains cas, hyperphosphaturie.
    - Test de charge en acide (chlorure d'ammonium) pour évaluer la capacité des reins à excréter les ions H+.
- **Évaluation auditive** :
    - Audiométrie pour détecter et suivre la progression de la surdité.
    - Imagerie par résonance magnétique (IRM) de la cochlée pour évaluer les anomalies structurelles.
- **Analyse génétique** :
    - Séquençage des gènes *ATP6V1B1* et *ATP6V0A4* pour confirmer le diagnostic.

Approches thérapeutiques

Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, la prise en charge vise à corriger les déséquilibres métaboliques et à surveiller la progression de la surdité.

1. **Gestion de l'acidose** :
    - Administration de bicarbonate ou de citrate oral pour compenser l'acidose métabolique.
    - Supplémentation en potassium pour corriger l'hypokaliémie.
2. **Surveillance des complications rénales** :
    - Prévention et traitement des calculs rénaux par un apport hydrique adéquat et, dans certains cas, des diurétiques thiazidiques.
    - Suivi de la fonction rénale par des tests réguliers.
3. **Gestion de la surdité** :
    - Appareillage auditif pour améliorer l'audition.
    - Implant cochléaire dans les cas de surdité sévère.
4. **Soutien multidisciplinaire** :
    - Consultation néphrologique et audiologique régulière.
    - Soutien nutritionnel et, si nécessaire, prise en charge psychologique pour améliorer la qualité de vie des patients.

Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'ART avec surdité progressive dépend de la rapidité de la prise en charge et de la gravité des manifestations. Avec un suivi médical approprié, la progression de l'acidose et de la perte auditive peut être ralentie, permettant une qualité de vie relativement bonne.

L’acidose tubulaire distale

L’acidose tubulaire distale (ATD) est un trouble rare de la fonction rénale caractérisé par une incapacité des tubules rénaux distaux à excréter efficacement les ions hydrogène (H^+), entraînant une acidification insuffisante de l'urine. Cette condition provoque une acidose métabolique hyperchlorémique, c’est-à-dire une diminution du pH sanguin associée à une augmentation de la concentration en chlore sans élévation de l’anion gap. L'ATD peut être primaire (génétique) ou secondaire à diverses maladies systémiques ou médicamenteuses.

Physiopathologie

Les reins jouent un rôle clé dans le maintien de l’équilibre acido-basique en excrétant les ions hydrogène et en régénérant les bicarbonates (HCO_3^-). Dans l’ATD, une dysfonction des cellules intercalaires de type A des tubules rénaux distaux empêche cette excrétion, entraînant :

1. Une accumulation d’acides dans le sang (acidose métabolique).
2. Une diminution de la réabsorption ou la production de bicarbonates, exacerbant le déséquilibre.
3. Une perte de potassium (hypokaliémie) causée par des mécanismes compensatoires.

Ces déséquilibres peuvent entraîner une déminéralisation osseuse (ostéomalacie ou rachitisme chez les enfants), une

formation de calculs rénaux (lithiase urinaire) et une néphrocalcinose.

Causes et Étiologies

1. Formes primaires (génétiques)

- **Mutations de gènes** : Les mutations de gènes tels que *SLC4A1*, *ATP6V1B1*, ou *ATP6V0A4* affectent directement la fonction des transporteurs ioniques responsables de l'acidification de l'urine.
- **Transmission héréditaire** : Ces mutations sont généralement transmises selon un mode autosomique dominant ou récessif.

2. Formes secondaires

- **Maladies auto-immunes** : Lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde.
- **Toxines et médicaments** : Amphotéricine B, lithium, ifosfamide.
- **Troubles métaboliques ou infectieux** : Hyperparathyroïdie primaire, hépatites chroniques, tuberculose rénale.

Symptômes et Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques peuvent varier en fonction de la gravité et de l'étiologie :

1. **Acidose métabolique chronique** : Fatigue, faiblesse musculaire, et confusion.
2. **Hypokaliémie** : Crampes, arythmies cardiaques, paralysie musculaire.
3. **Lithiases urinaires et néphrocalcinose** : Douleur lombaire, infections urinaires à répétition, hématurie.
4. **Déminéralisation osseuse** : Fractures fréquentes, retard de croissance chez l'enfant.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **Analyses biologiques** :
    - pH sanguin bas (< 7,35) avec bicarbonates réduits.
    - Hyperchlorémie (élévation des ions Cl^-).
    - Kaliémie diminuée (hypokaliémie).
2. **Test d'acidification urinaire** : Une incapacité à abaisser le pH urinaire en réponse à une charge acide confirme le diagnostic.
3. **Imagerie** : Échographie ou scanner pour identifier la néphrocalcinose ou les calculs rénaux.
4. **Tests génétiques** : Pour les formes héréditaires suspectées.

Traitement

Le traitement vise à corriger les déséquilibres métaboliques et à prévenir les complications :

1. **Supplémentation alcaline** : Bicarbonate de sodium ou citrate de potassium pour neutraliser l'acidose.
2. **Correction de l'hypokaliémie** : Suppléments de potassium.
3. **Hydratation accrue** : Réduire le risque de formation de calculs.
4. **Traitement étiologique** : Gestion des maladies sous-jacentes, arrêt des médicaments responsables.
5. **Chirurgie** : Dans certains cas, pour éliminer des calculs ou traiter les complications sévères.

Pronostic

Le pronostic dépend de la cause et de la rapidité du diagnostic et du traitement. Une acidose prolongée non traitée peut entraîner des dommages rénaux irréversibles, une insuffisance rénale chronique, ou des complications osseuses graves. Cependant, un traitement adapté permet généralement une amélioration des symptômes et une réduction des complications à long terme.

L'acidose tubulaire distale

L'acidose tubulaire distale (ATD) est un trouble rare affectant la fonction rénale, caractérisé par une incapacité des tubules rénaux distaux à excréter efficacement les ions hydrogène (H^+). Cette défaillance entraîne une acidification insuffisante de l'urine et une acidose métabolique hyperchlorémique (diminution du pH sanguin avec un anion gap normal). L'ATD peut être une condition isolée d'origine génétique ou survenir secondairement dans le cadre de maladies systémiques ou d'expositions toxiques.

Physiopathologie

Les reins jouent un rôle essentiel dans la régulation de l’équilibre acido-basique en excrétant les ions H^+ dans l'urine et en réabsorbant les bicarbonates (HCO_3^-) dans le sang. Dans l'ATD :

1. **Dysfonction des cellules intercalaires alpha** : Ces cellules des tubules collecteurs sont responsables de l'excrétion des ions H^+. Leur défaillance empêche une acidification adéquate de l'urine.
2. **Acidose métabolique** : L'incapacité à excréter les acides conduit à leur accumulation dans le sang.
3. **Hypokaliémie** : Les mécanismes compensatoires de réabsorption sodique entraînent une perte accrue de potassium.
4. **Complications osseuses et urinaires** : L'acidose chronique stimule la résorption osseuse et favorise la

formation de calculs rénaux et de dépôts calciques (néphrocalcinose).

Causes et étiologies

1. Formes héréditaires (primaires)
Les formes héréditaires sont dues à des mutations dans des gènes impliqués dans la régulation du transport des ions :

- **SLC4A1** : Mutation affectant l'échangeur chlorure-bicarbonate dans les érythrocytes et les reins.
- **ATP6V1B1 et ATP6V0A4** : Affectant la fonction de la pompe à protons (H^+-ATPase) dans les tubules rénaux.

2. Formes secondaires
L'ATD peut également résulter d'une variété de conditions acquises :

- **Maladies auto-immunes** : Lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, sarcoïdose.
- **Toxines et médicaments** : Lithium, amphotéricine B, ifosfamide.
- **Troubles métaboliques** : Hyperparathyroïdie primaire, hépatopathies chroniques.
- **Infections chroniques** : Tuberculose rénale.

Signes et symptômes

Les manifestations cliniques de l'ATD peuvent inclure :

1. **Acidose métabolique chronique** : Fatigue, faiblesse musculaire, confusion.

2. **Hypokaliémie** : Crampes musculaires, arythmies cardiaques, paralysie transitoire.
3. **Lithiases urinaires et néphrocalcinose** : Douleur lombaire, hématurie, infections urinaires à répétition.
4. **Altérations osseuses** : Rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie ou ostéoporose chez l'adulte.
5. **Retard de croissance** : Observé particulièrement chez les enfants atteints d'ATD héréditaire.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **Analyses biologiques**

- Acidose métabolique hyperchlorémique avec bicarbonates abaissés.
- Hypokaliémie fréquemment associée.
- Augmentation du calcium urinaire avec risque de formation de calculs.

2. **Tests fonctionnels**

- **Test de charge acide** : Administrer du chlorure d'ammonium pour évaluer la capacité des reins à acidifier l'urine. Un pH urinaire > 5,5 malgré une acidose systémique est caractéristique de l'ATD.

3. **Imagerie**

- Échographie ou scanner pour identifier la néphrocalcinose ou les lithiases urinaires.

4. **Tests génétiques**

- Utiles pour confirmer un diagnostic de forme héréditaire, surtout chez les patients présentant des antécédents familiaux.

Traitement

Le traitement vise à corriger l'acidose et à prévenir ses complications :

1. **Supplémentation alcaline** : Administration de bicarbonate de sodium ou de citrate de potassium pour corriger l'acidose métabolique et prévenir les complications osseuses et rénales.
2. **Correction de l’hypokaliémie** : Suppléments de potassium pour restaurer une kaliémie normale.
3. **Hydratation adéquate** : Pour diluer l'urine et prévenir la formation de calculs rénaux.
4. **Traitement des causes sous-jacentes** : Par exemple, gestion des maladies auto-immunes avec des immunosuppresseurs ou arrêt des médicaments toxiques pour les reins.

Complications

Sans traitement adéquat, l’ATD peut entraîner des complications graves :

- **Insuffisance rénale chronique** : Due à la néphrocalcinose prolongée.

- **Altérations osseuses sévères** : Ostéoporose, fractures multiples.
- **Troubles cardiovasculaires** : Liés à l'hypokaliémie et à l'acidose chronique.

Pronostic

Le pronostic dépend de la cause et de la rapidité de la prise en charge. Les formes génétiques peuvent nécessiter un suivi à vie, mais une supplémentation alcaline adéquate peut prévenir les complications majeures. Les formes secondaires ont un meilleur pronostic si la cause sous-jacente est identifiée et traitée rapidement.

L'acidurie 2-hydroxyglutarique

L'acidurie 2-hydroxyglutarique est un trouble métabolique héréditaire rare, caractérisé par une accumulation excessive d'acides 2-hydroxyglutariques (2-HG) dans les tissus et les liquides biologiques. Ce désordre est causé par des anomalies dans les voies métaboliques liées au cycle de Krebs, une voie cruciale pour la production d'énergie dans les cellules. Il existe deux formes principales de la maladie : l'acidurie 2-hydroxyglutarique L (L-2-HGA) et l'acidurie 2-hydroxyglutarique D (D-2-HGA). Une forme combinée (L-D-2-HGA) est également décrite mais extrêmement rare.

Physiopathologie

Le 2-hydroxyglutarate est un métabolite anormal formé par la réduction aberrante de l'alpha-cétoglutarate, un intermédiaire clé du cycle de Krebs. Les enzymes responsables de son métabolisme normal, lorsqu'elles sont mutées, provoquent une accumulation de ce métabolite, entraînant :

- **Stress oxydatif** : L'accumulation intracellulaire de 2-HG génère des radicaux libres, affectant les mitochondries.
- **Altérations épigénétiques** : Le 2-HG inhibe des enzymes dépendantes des dioxygénases, perturbant ainsi la régulation des gènes.
- **Dommages neurologiques** : Ces mécanismes sont responsables de la dégénérescence du système nerveux central.

Les variantes L et D se distinguent par la configuration stéréoisomérique du 2-HG accumulé et par leurs bases génétiques respectives :

1. **L-2-HGA** : Mutation du gène *L2HGDH*, codant pour la L-2-hydroxyglutarate déshydrogénase.
2. **D-2-HGA** : Mutations affectant *D2HGDH* ou *IDH2* (isocitrate déshydrogénase).

Épidémiologie

L'acidurie 2-hydroxyglutarique est extrêmement rare. Sa prévalence exacte est inconnue, mais des cas isolés ont été signalés dans diverses populations à travers le monde. Les deux formes principales ont une répartition similaire, bien que L-2-HGA soit légèrement plus fréquente.

Signes et symptômes

Les manifestations cliniques varient selon la forme et la gravité de la maladie, mais elles impliquent principalement des troubles neurologiques.

1. Acidurie L-2-HGA

- **Retard de développement** : Retard mental ou cognitif.
- **Troubles neurologiques** : Ataxie, dystonie, épilepsie.
- **Manifestations psychiatriques** : Troubles du comportement, psychoses.
- **Atteintes cérébrales** : Hyperintensités symétriques de la substance blanche sur IRM, souvent au niveau des noyaux gris centraux.

2. Acidurie D-2-HGA

- **Forme de type I** : Retard mental, cardiomyopathie hypertrophique, convulsions.
- **Forme de type II** : Symptômes plus graves, incluant anomalies faciales et décès précoce.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des investigations biochimiques, génétiques et d'imagerie :

1. **Dosage métabolique**

- Accumulation élevée de 2-HG détectée dans les urines, le plasma ou le liquide céphalorachidien.
- Analyse par chromatographie en phase gazeuse ou spectrométrie de masse.

2. **Analyses génétiques**

- Identification de mutations dans les gènes *L2HGDH*, *D2HGDH*, ou *IDH2*.

3. **Neuro-imagerie**

- IRM cérébrale révélant des anomalies spécifiques, telles que des hyperintensités dans les noyaux gris centraux et la substance blanche.

Traitement

Il n’existe actuellement aucun traitement curatif pour l’acidurie 2-hydroxyglutarique. Les approches thérapeutiques visent à gérer les symptômes et à ralentir la progression de la maladie :

1. **Régime alimentaire**

- Restriction en acides aminés ou autres métabolites précurseurs du 2-HG (efficacité variable).

2. **Traitement symptomatique**

- Médicaments anticonvulsivants pour gérer les crises d'épilepsie.
- Physiothérapie pour améliorer la motricité et réduire la spasticité.
- Suivi psychiatrique en cas de troubles comportementaux.

3. **Approches expérimentales**

- Inhibiteurs d’isocitrate déshydrogénase pour les formes liées à *IDH2*.
- Transfert de gènes ou thérapies enzymatiques substitutives (en cours d’exploration).

Pronostic

Le pronostic varie selon la forme de la maladie :

- **L-2-HGA** : Progression lente mais impact significatif sur la qualité de vie, avec des déficits neurologiques chroniques.

- **D-2-HGA** : Forme I moins sévère que la forme II, souvent fatale dans les premières années de vie.

Un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire peuvent améliorer les résultats cliniques.

L'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique

L’acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG) est une maladie héréditaire rare du métabolisme lipidique et énergétique, caractérisée par un déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase (HMG-CoA lyase). Ce déficit enzymatique entraîne une incapacité à métaboliser correctement la leucine et les corps cétoniques, provoquant une accumulation anormale d'acide 3-hydroxy-3-méthylglutarique dans les tissus et les liquides biologiques. Cette affection est incluse dans le groupe des troubles de l’oxydation des acides gras et de la cétogenèse.

Physiopathologie

La HMG-CoA lyase est une enzyme clé impliquée dans deux voies métaboliques essentielles :

1. **Dégradation de la leucine** : La leucine est un acide aminé essentiel dont le catabolisme génère de l'HMG-CoA, un substrat transformé par la HMG-CoA lyase.
2. **Cétogenèse** : Cette voie permet la production de corps cétoniques à partir de l’HMG-CoA en période de jeûne prolongé ou de stress métabolique.

En l'absence ou en cas de déficit de l'HMG-CoA lyase :

- L’HMG-CoA s’accumule, entraînant des niveaux élevés d’acide 3-hydroxy-3-méthylglutarique et d'autres métabolites anormaux.

- Une incapacité à produire des corps cétoniques engendre une hypoglycémie non compensée pendant les périodes de jeûne.

Ces mécanismes expliquent les manifestations cliniques associées, notamment les crises métaboliques, les atteintes neurologiques, et les perturbations de l'équilibre énergétique.

Épidémiologie

L’acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique est une maladie très rare, avec une incidence estimée entre 1 cas pour 100 000 et 1 cas pour 1 000 000 naissances vivantes selon les populations. Elle semble plus fréquente dans certaines régions, comme la région basque d’Espagne, en raison de la présence de mutations fondatrices.

Signes et symptômes

Les manifestations cliniques varient en fonction de la sévérité du déficit enzymatique et des conditions environnementales (jeûne, infections, stress).

1. **Symptômes précoces** :

- Apparition généralement dans la petite enfance (6-12 mois).
- Hypoglycémie sévère induite par le jeûne.
- Vomissements, léthargie, hypotension.

2. **Crises métaboliques** :

- Acidose métabolique avec élévation des lactates et des cétoacides.
- Encéphalopathie aiguë : Convulsions, coma, voire décès si non pris en charge rapidement.

3. **Atteinte neurologique chronique** :

- Retard de développement psychomoteur.
- Hypotonie musculaire, dystonie, ataxie.

4. **Autres complications** :

- Hépatomégalie due à une atteinte hépatique récurrente.
- Augmentation des niveaux sanguins d'ammoniac (hyperammoniémie).

Diagnostic

Le diagnostic de l’acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique repose sur des analyses biochimiques et moléculaires :

1. **Analyses biologiques** :

- Accumulation d'acide 3-hydroxy-3-méthylglutarique, détectée dans les urines par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
- Hypoglycémie avec absence ou faibles niveaux de corps cétoniques pendant les crises métaboliques.
- Acidose métabolique et élévation des transaminases.

2. **Test enzymatique** :

- Mesure de l'activité de la HMG-CoA lyase dans les fibroblastes ou les lymphocytes.

3. **Analyses génétiques** :

- Identification de mutations pathogènes dans le gène *HMGCL* situé sur le chromosome 1p36.

4. **Imagerie cérébrale** :

- Anomalies parfois observées en IRM, telles qu'une atrophie cérébrale ou des lésions dans la substance blanche, surtout après des crises métaboliques sévères.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'acidurie HMG, mais une prise en charge préventive et symptomatique permet de limiter les complications.

1. **Régime alimentaire** :

- Restriction de l'apport en leucine : Aliments pauvres en protéines.
- Substitution énergétique : Apport élevé en glucides pour réduire la catabolisme protéique et prévenir l'hypoglycémie.

2. **Supplémentation** :

- Carnitine : Facilite l'élimination des métabolites toxiques par les reins.
- Suppléments en glucose pendant les périodes de stress métabolique ou de jeûne prolongé.

3. **Surveillance et prévention** :

- Éviter le jeûne prolongé grâce à une alimentation fractionnée.
- Surveillance régulière des marqueurs métaboliques.
- Gestion rapide des infections et des autres états cataboliques.

4. **Traitement des crises métaboliques** :

- Perfusion de glucose et de lipides intraveineux pour contrecarrer l’état catabolique.
- Correction de l'acidose et des déséquilibres électrolytiques.

Pronostic

Avec une prise en charge adéquate, les patients atteints d’acidurie HMG peuvent éviter les complications graves, mais des déficits neurologiques persistants sont possibles, en particulier chez les patients diagnostiqués tardivement ou ayant subi des crises métaboliques sévères. La qualité de vie dépend de la précocité du diagnostic, de la régularité du suivi médical, et de l’adhérence aux mesures préventives.

L'acidurie 3-hydroxy-isobutyrique

L'acidurie 3-hydroxy-isobutyrique est un trouble métabolique extrêmement rare lié à un déficit dans le métabolisme de la valine, un acide aminé essentiel. Ce désordre conduit à une accumulation excessive d’acide 3-hydroxy-isobutyrique dans les tissus et les liquides biologiques, en particulier les urines. Ce trouble appartient au groupe des aciduries organiques, des affections caractérisées par des anomalies dans le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée.

Bien que son impact clinique puisse varier, l'acidurie 3-hydroxy-isobutyrique est associée à des symptômes neurodéveloppementaux, à des anomalies métaboliques, et parfois à des atteintes hépatiques.

Physiopathologie

La valine est un acide aminé à chaîne ramifiée qui subit plusieurs étapes de dégradation avant d’être intégrée au cycle de Krebs. L'acide 3-hydroxy-isobutyrique est un métabolite intermédiaire produit lors de cette dégradation, normalement converti en succinyl-CoA grâce à une cascade enzymatique.

Dans l’acidurie 3-hydroxy-isobutyrique :

- **Déficit enzymatique** : Une ou plusieurs enzymes de la voie de la valine sont dysfonctionnelles, bien que l'enzyme précise en cause reste mal identifiée dans certains cas.

- **Accumulation** : L'acide 3-hydroxy-isobutyrique s’accumule, entraînant des concentrations anormales dans les urines et le plasma.
- **Toxicité cellulaire** : L'excès de métabolites peut affecter le fonctionnement mitochondrial, induire un stress oxydatif, et perturber le métabolisme énergétique.

Épidémiologie

L'acidurie 3-hydroxy-isobutyrique est extrêmement rare, avec moins d'une dizaine de cas documentés dans la littérature médicale. Les données épidémiologiques sont limitées, et il est possible que cette maladie soit sous-diagnostiquée en raison de la méconnaissance de ses caractéristiques cliniques et biochimiques.

Signes et Symptômes

Les manifestations cliniques de l’acidurie 3-hydroxy-isobutyrique varient considérablement en fonction de la gravité du déficit enzymatique et de l'accumulation des métabolites. Les symptômes décrits incluent :

1. **Retard de développement**

- Retard moteur et cognitif.
- Difficultés d’apprentissage.

2. **Symptômes neurologiques**

- Hypotonie musculaire.
- Ataxie ou troubles de la coordination.

- Convulsions dans certains cas sévères.

3. **Anomalies métaboliques**

- Acidose métabolique légère à modérée, surtout pendant les périodes de stress métabolique.
- Augmentation des concentrations urinaires de 3-hydroxy-isobutyrique.

4. **Atteinte hépatique** (rare)

- Hépatomégalie.
- Dysfonction hépatique possible chez certains patients.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'identification des anomalies biochimiques et, lorsque possible, sur des analyses génétiques pour confirmer la mutation sous-jacente.

1. **Analyses biochimiques**

- **Chromatographie des acides organiques** : Détection de concentrations élevées d’acide 3-hydroxy-isobutyrique dans les urines.
- Profil des acides aminés pour exclure d'autres désordres du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée.

2. **Analyses enzymatiques**

- Mesure de l'activité des enzymes impliquées dans le catabolisme de la valine, bien que cette approche soit rarement utilisée en pratique clinique en raison de la complexité technique.

3. **Génétique moléculaire**

- Recherche de mutations dans les gènes associés au métabolisme de la valine, tels que *HIBCH* (hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase).

4. **Imagerie cérébrale**

- Utilisée pour évaluer les anomalies neurologiques : retard myélinique, atrophie cérébrale.

Traitement

Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour l'acidurie 3-hydroxy-isobutyrique. Les interventions thérapeutiques se concentrent sur la gestion des symptômes et la prévention des crises métaboliques.

1. **Régime alimentaire**

- Restriction modérée de la valine dans le régime alimentaire pour réduire la production de métabolites toxiques.
- Supplémentation en nutriments essentiels pour compenser les déficits nutritionnels.

2. **Traitement symptomatique**

- Médicaments anticonvulsivants pour contrôler les crises.
- Thérapies physiques pour améliorer la motricité et réduire l'hypotonie.

3. **Surveillance métabolique**

- Suivi régulier des niveaux d'acide 3-hydroxy-isobutyrique et des paramètres métaboliques pour ajuster les interventions.

4. **Recherche expérimentale**

- Études en cours sur les thérapies géniques et enzymatiques pour corriger les anomalies métaboliques sous-jacentes.

Pronostic

Le pronostic de l’acidurie 3-hydroxy-isobutyrique dépend de la précocité du diagnostic et de la sévérité des symptômes. Bien que certains patients présentent des atteintes neurologiques chroniques, une prise en charge précoce et une gestion méticuleuse des crises métaboliques peuvent améliorer la qualité de vie.

L’acidurie 3-méthylglutaconique

L’acidurie 3-méthylglutaconique (3-MGA) est un groupe hétérogène de maladies métaboliques rares caractérisées par une accumulation accrue d’acides 3-méthylglutaconique et 3-méthylglutarique dans les urines. Ces affections résultent de troubles dans la voie métabolique de l'isoprène ou dans les fonctions mitochondriales, impliquant divers mécanismes pathogéniques.

Bien que rare, la 3-MGA regroupe plusieurs sous-types avec des présentations cliniques variées, allant de déficits neurologiques sévères à des manifestations plus bénignes. Ces maladies peuvent être autosomiques récessives ou liées au chromosome X, en fonction de la mutation génétique sous-jacente.

Classification

La classification des aciduries 3-méthylglutaconiques repose sur les mécanismes génétiques et métaboliques. Actuellement, cinq principaux sous-types sont reconnus :

1. **Type I** : Déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase (isolé).
    - Trouble primaire du métabolisme de la leucine.
    - Rarement associé à des déficits neurologiques.
2. **Type II (Syndrome de Barth)** : Trouble mitochondrial lié à une mutation du gène *TAZ* sur le chromosome X.

    - Affecte la biosynthèse des cardiolipines.
    - Associé à une cardiomyopathie, une myopathie squelettique et des infections récurrentes.
3. **Type III** : Déficit en protéine OPA3.
    - Maladie multisystémique avec neuropathie optique et acidurie.
4. **Type IV** : Déficit en fonction mitochondriale d'origine inconnue.
    - Présentation neurodégénérative sévère.
5. **Type V** : Syndrome lié à des mutations dans le gène *DNAJC19*.
    - Associé à une cardiomyopathie dilatée, des troubles endocriniens, et des atteintes neurologiques.

Physiopathologie

Les anomalies métaboliques dans les aciduries 3-méthylglutaconiques résultent de perturbations dans le cycle de l'acide citrique, le métabolisme des acides aminés, ou la fonction mitochondriale.

1. **Dégradation de la leucine** :
    - Le type I résulte d’une altération de la 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase, une enzyme clé dans la voie catabolique de la leucine.

    - Cela entraîne une accumulation d’acide 3-méthylglutaconique et d’acide 3-méthylglutarique.
2. **Fonction mitochondriale** :
    - Les types II à V impliquent une dysfonction mitochondriale généralisée, entraînant un déséquilibre énergétique, un stress oxydatif, et des anomalies structurales.

Épidémiologie

Les aciduries 3-méthylglutaconiques sont très rares, avec une prévalence globale difficile à estimer. Le type II (syndrome de Barth) est relativement plus fréquent parmi les sous-types. Ces maladies touchent les deux sexes, sauf dans le cas du type II lié au chromosome X, qui affecte principalement les garçons.

Signes et Symptômes

Les manifestations cliniques dépendent du sous-type d’acidurie 3-méthylglutaconique :

1. **Type I**
    - Symptômes légers ou absents.
    - Retard de développement dans certains cas.
    - Acidurie détectée de manière fortuite lors d'analyses métaboliques.
2. **Type II (Syndrome de Barth)**
    - Cardiomyopathie dilatée.

- Myopathie squelettique et faiblesse musculaire.
- Infections récurrentes dues à une neutropénie.

3. **Type III**
    - Neuropathie optique : Atrophie bilatérale des nerfs optiques.
    - Troubles neurologiques progressifs : Dystonie, ataxie.
4. **Type IV**
    - Dégénérescence neurologique sévère avec épilepsie.
    - Atteintes motrices et cognitives profondes.
5. **Type V**
    - Cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée.
    - Hypogonadisme et retard pubertaire.
    - Dysfonctionnement multi-organes.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des examens biochimiques, enzymatiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques**
    - Chromatographie des acides organiques : Augmentation de l’acide 3-méthylglutaconique et 3-méthylglutarique dans les urines.
    - Analyse du profil métabolique mitochondrial.
2. **Tests enzymatiques**

- Mesure de l’activité de la 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase dans les fibroblastes (type I).

3. **Analyses génétiques**
    - Identification des mutations dans *AUH*, *TAZ*, *OPA3*, ou *DNAJC19*.
4. **Imagerie et examens complémentaires**
    - IRM cérébrale : Atrophie ou anomalies des structures cérébrales.
    - Biopsie musculaire : Altérations mitochondriales dans les types II et V.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'acidurie 3-méthylglutaconique. La prise en charge est essentiellement symptomatique et adaptée au sous-type :

1. **Type I**
    - Régime alimentaire avec restriction en leucine pour limiter la production de métabolites toxiques.
    - Suppléments nutritionnels pour prévenir les carences.
2. **Type II (Syndrome de Barth)**
    - Traitement de la cardiomyopathie (bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA).
    - Gestion de la neutropénie : Facteurs de croissance des globules blancs.

- Thérapie génique en cours de développement.

3. **Types III à V**
    - Gestion des symptômes neurologiques : Physiothérapie, médicaments antiépileptiques.
    - Traitement hormonal pour le retard pubertaire (type V).
    - Transplantation cardiaque dans les cas graves.

Pronostic

Le pronostic des patients dépend du sous-type et de la précocité de la prise en charge.

- Le type I a généralement un bon pronostic avec des symptômes minimes.
- Les types II à V présentent une morbidité plus importante, avec des atteintes multi-systémiques pouvant affecter la survie à long terme.

L'acidurie 4-hydroxybutyrique

L'acidurie 4-hydroxybutyrique, également connue sous le nom de déficit en succin-semialdéhyde déshydrogénase (SSADH), est une maladie métabolique héréditaire rare. Ce trouble est causé par un déficit enzymatique affectant la dégradation du GABA (acide gamma-aminobutyrique), un neurotransmetteur inhibiteur clé dans le système nerveux central. L'accumulation du GABA et de son métabolite, le 4-hydroxybutyrate (également appelé GHB), entraîne des symptômes neuropsychiatriques et développementaux.

L'acidurie 4-hydroxybutyrique est transmise selon un mode autosomique récessif et touche les deux sexes de manière égale. Le diagnostic repose sur des analyses biochimiques et génétiques, et bien que les options de traitement soient limitées, des recherches sont en cours pour explorer de nouvelles thérapies.

Physiopathologie

Le GABA joue un rôle crucial dans la régulation de l'excitabilité neuronale. Il est métabolisé en succinate via deux étapes enzymatiques :

1. **Conversion du GABA en succin-semialdéhyde (SSA)** par la GABA-transaminase.
2. **Conversion du SSA en succinate** par la succin-semialdéhyde déshydrogénase (SSADH).

Chez les patients atteints d'acidurie 4-hydroxybutyrique, une mutation dans le gène *ALDH5A1*, codant pour la SSADH, entraîne une diminution ou une absence d'activité enzymatique. Cela provoque :

- Une accumulation de SSA et de GHB, qui traversent la barrière hémato-encéphalique et affectent la neurotransmission.
- Un déséquilibre entre inhibition et excitation neuronale, contribuant à des manifestations neurologiques variées.

Épidémiologie

L'acidurie 4-hydroxybutyrique est extrêmement rare, avec une prévalence estimée à moins de 1 cas pour 1 million de naissances vivantes. Elle est sous-diagnostiquée, notamment en raison de la variabilité clinique des symptômes.

Signes et Symptômes

Les manifestations cliniques de l'acidurie 4-hydroxybutyrique sont variables, même au sein d'une même famille. Les symptômes apparaissent généralement dans la petite enfance ou l'enfance et incluent :

1. **Retard de développement et troubles cognitifs**
    - Retard global du développement.
    - Déficience intellectuelle légère à modérée.
2. **Troubles neurologiques**

- Hypotonie musculaire, souvent détectée dès les premiers mois de vie.
- Convulsions ou crises épileptiques.
- Ataxie et troubles de la coordination.

3. **Troubles comportementaux et psychiatriques**
    - Hyperactivité, troubles de l'attention.
    - Anxiété, comportements obsessionnels ou autistiques.
4. **Autres manifestations**
    - Troubles du sommeil.
    - Augmentation des infections respiratoires (secondaire à une hypotonie).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d'analyses cliniques, biochimiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques**
    - **Chromatographie des acides organiques urinaires** : Élévation marquée de l'acide 4-hydroxybutyrique.
    - Analyse des acides aminés plasmatiques pour exclure d'autres troubles métaboliques.
2. **Tests enzymatiques**
    - Mesure de l'activité de la SSADH dans les fibroblastes ou les lymphocytes.
3. **Analyses génétiques**

- Séquençage du gène *ALDH5A1* pour identifier les mutations pathogènes.

4. **Imagerie cérébrale**
    - IRM cérébrale : Hypomyélinisation, atrophie cérébrale ou anomalies des ganglions de la base.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'acidurie 4-hydroxybutyrique. Les approches actuelles visent à réduire les symptômes et à prévenir les complications.

1. **Approches pharmacologiques**
    - **Inhibiteurs de la GABA-transaminase** (ex. vigabatrin) : Réduisent la production de SSA et de GHB. Cependant, leur efficacité est limitée et les effets secondaires, comme une toxicité rétinienne, doivent être surveillés.
    - Médicaments anticonvulsivants pour gérer les crises.
2. **Thérapies diététiques et métaboliques**
    - Régime cétogène : Peut améliorer la fonction mitochondriale et réduire les crises.
    - Supplémentation en L-carnitine pour soutenir le métabolisme énergétique.
3. **Interventions non pharmacologiques**
    - Thérapies physiques et occupationnelles pour améliorer la motricité.

- Soutien éducatif et interventions comportementales pour les troubles cognitifs et sociaux.

4. **Recherche expérimentale**
    - Études en cours sur les thérapies géniques pour corriger le déficit enzymatique.
    - Exploration des agents modulateurs de la neurotransmission GABAergique.

Pronostic

Le pronostic dépend de la sévérité des manifestations cliniques et de la précocité de la prise en charge.

- Les patients présentant des symptômes légers peuvent mener une vie relativement normale avec un soutien approprié.
- Dans les formes plus sévères, les complications neurologiques peuvent limiter l'autonomie et la qualité de vie.

Un suivi à long terme est essentiel pour surveiller les progrès du développement et ajuster les interventions thérapeutiques.

L'acidurie argininosuccinique

L'acidurie argininosuccinique (ASL-D, pour *argininosuccinate lyase deficiency*) est une maladie héréditaire rare causée par un déficit en argininosuccinate lyase, une enzyme clé du cycle de l'urée. Ce cycle est essentiel pour éliminer l'ammoniac, un sous-produit toxique du métabolisme des protéines, en le convertissant en urée pour une excrétion par les reins.

En l'absence d'une activité enzymatique normale, les patients accumulent des niveaux élevés d'ammoniac (hyperammoniémie) et d'argininosuccinate dans le sang et l'urine. La maladie peut entraîner des manifestations graves, incluant des atteintes neurologiques, des troubles du développement, et des crises hyperammonémiques potentiellement mortelles.

Physiopathologie

Le cycle de l'urée est un processus biochimique crucial qui se déroule principalement dans les cellules hépatiques. Il convertit l'ammoniac en urée via une série de réactions enzymatiques. L'argininosuccinate lyase catalyse une étape clé, scindant l'argininosuccinate en arginine et fumarate.

Chez les patients atteints d'acidurie argininosuccinique :

1. L'accumulation de l'argininosuccinate et de l'ammoniac dans le sang entraîne une toxicité cellulaire.

2. Les taux réduits d'arginine affectent la synthèse de composés importants tels que l'oxyde nitrique, contribuant à des anomalies vasculaires et immunitaires.

Épidémiologie

L'acidurie argininosuccinique est une maladie rare, avec une prévalence estimée entre 1 sur 70 000 et 1 sur 218 000 naissances vivantes. Elle affecte les deux sexes de manière égale et est particulièrement fréquente dans certaines populations où le dépistage néonatal est systématiquement effectué.

Présentation clinique

Les manifestations de l'acidurie argininosuccinique varient en fonction de la gravité du déficit enzymatique et de l'âge d'apparition :

1. **Forme néonatale (sévère)**
    - Hyperammoniémie aiguë dans les premiers jours de vie.
    - Léthargie, vomissements, hypotonie.
    - Convulsions et coma dans les cas non traités.
2. **Forme tardive (modérée)**
    - Début plus tardif, souvent déclenché par un stress métabolique.
    - Retard de développement, troubles d'apprentissage.

- Atteintes hépatiques légères à modérées.

3. **Manifestations chroniques**
    - Retard staturo-pondéral.
    - Troubles neurologiques : Hyperactivité, troubles de l’attention, ataxie.
    - Fragilité vasculaire et hypertension artérielle.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs étapes, incluant des analyses biochimiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques**
    - Dosage de l'ammoniac sanguin : Hyperammoniémie.
    - Chromatographie des acides organiques urinaires : Présence élevée d'argininosuccinate.
    - Bilan des acides aminés plasmatiques : Augmentation de l'argininosuccinate et diminution de l'arginine.
2. **Tests enzymatiques**
    - Mesure de l'activité de l'argininosuccinate lyase dans les fibroblastes ou lymphocytes.
3. **Analyses génétiques**
    - Identification des mutations dans le gène *ASL* situé sur le chromosome 7.
4. **Imagerie et évaluation neurologique**

- IRM cérébrale : Anomalies liées à l'hyperammoniémie, comme l'œdème cérébral.
- Évaluation des fonctions cognitives et comportementales.

Traitement

Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, la prise en charge vise à prévenir les crises hyperammonémiques et à limiter les complications à long terme :

1. **Régime alimentaire**
    - **Régime pauvre en protéines** : Réduction de l'apport en ammoniac provenant du métabolisme des protéines.
    - Supplémentation en arginine pour compenser le déficit en arginine et stimuler l'élimination de l'ammoniac sous forme d'argininosuccinate.
2. **Médicaments**
    - Agents chélateurs de l'ammoniac (benzoate de sodium, phénylbutyrate) : Facilitent l'excrétion de l'ammoniac par des voies alternatives.
    - Traitement des épisodes hyperammonémiques aigus avec une dialyse si nécessaire.
3. **Transplantation hépatique**
    - Indiquée dans les cas sévères ou réfractaires. Elle corrige la déficience enzymatique et élimine le risque d’hyperammoniémie.

4. **Suivi et prise en charge multidisciplinaire**
    - Consultations régulières avec des spécialistes en métabolisme, neurologie, et diététique.
    - Soutien éducatif et thérapies pour les troubles du développement.

Pronostic

Avec une prise en charge précoce et appropriée, les patients peuvent éviter les complications graves liées à l'hyperammoniémie. Cependant, des défis à long terme subsistent, notamment :

- Retard de croissance et troubles cognitifs.
- Risque accru d'atteintes hépatiques ou cardiovasculaires.

Le dépistage néonatal joue un rôle crucial dans l'amélioration du pronostic, en permettant un traitement rapide avant l'apparition des symptômes.

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles visent à améliorer la prise en charge de l'acidurie argininosuccinique :

1. **Thérapie génique** : Correction des mutations dans le gène *ASL*.
2. **Enzymothérapie substitutive** : Remplacement de l'argininosuccinate lyase défectueuse.

3. **Nouveaux agents pharmacologiques** : Optimisation de l’élimination de l’ammoniac ou modulation de la synthèse d’arginine.

L’acidurie D-glycérique

L’acidurie D-glycérique est un trouble métabolique extrêmement rare caractérisé par une accumulation anormale d'acide D-glycérique dans l'organisme, due à des anomalies enzymatiques dans la voie métabolique du glycérol et du sérine-thréonine. Cette pathologie est généralement associée à un déficit en D-glycérate déshydrogénase (*GLYDH*), une enzyme responsable de la dégradation de l'acide D-glycérique.

Ce trouble peut provoquer des symptômes neurologiques et développementaux variables, allant de légers à graves. Son diagnostic repose principalement sur des analyses biochimiques spécifiques et des tests génétiques.

Physiopathologie

Le métabolisme du glycérol et des acides aminés tels que la thréonine et la sérine produit de l'acide D-glycérique comme intermédiaire. Normalement, cet acide est dégradé par l’enzyme D-glycérate déshydrogénase, qui le convertit en composés métaboliques non toxiques.

Dans l’acidurie D-glycérique :

1. Une mutation dans le gène *GLYDH* entraîne une réduction ou une absence d’activité enzymatique.
2. Cela conduit à une accumulation d’acide D-glycérique dans les tissus, le sang et l’urine.

3. L’accumulation de cet acide peut provoquer une perturbation métabolique généralisée, affectant principalement le système nerveux central.

Épidémiologie

L’acidurie D-glycérique est extrêmement rare, avec seulement quelques cas documentés dans la littérature médicale. Elle semble toucher les deux sexes de manière équivalente et n’a pas de prévalence connue dans des populations spécifiques.

Signes et Symptômes

Les manifestations cliniques de l’acidurie D-glycérique sont variées, reflétant la diversité des effets métaboliques de l'accumulation d'acide D-glycérique :

1. **Symptômes neurologiques**
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Hypotonie musculaire.
    - Convulsions ou crises épileptiques.
2. **Troubles cognitifs**
    - Déficience intellectuelle légère à modérée.
    - Difficultés d’apprentissage.
3. **Autres manifestations**
    - Anomalies du comportement, y compris hyperactivité.
    - Vomissements récurrents ou troubles digestifs.

Les symptômes peuvent apparaître dès la petite enfance, mais leur sévérité varie considérablement entre les patients.

Diagnostic

Le diagnostic de l’acidurie D-glycérique repose sur une approche combinée, incluant des analyses biochimiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques**
    - **Chromatographie des acides organiques urinaires** : Détection de niveaux élevés d’acide D-glycérique.
    - Mesure des acides aminés plasmatiques pour exclure d'autres troubles métaboliques.
2. **Tests enzymatiques**
    - Évaluation de l’activité de la D-glycérate déshydrogénase dans des fibroblastes ou des lymphocytes, si disponible.
3. **Analyse génétique**
    - Séquençage du gène *GLYDH* pour confirmer les mutations pathogènes.
4. **Imagerie et tests neurologiques**
    - IRM cérébrale : Peut révéler des anomalies structurelles dues à des complications métaboliques.

Traitement

Il n’existe pas de traitement curatif pour l’acidurie D-glycérique. La prise en charge vise principalement à réduire les symptômes et à prévenir les complications :

1. **Gestion diététique**
    - Régime pauvre en glycérol et en sérine-thréonine pour limiter la production d’acide D-glycérique.
2. **Traitement symptomatique**
    - Anticonvulsivants pour contrôler les crises épileptiques.
    - Thérapies physiques pour améliorer la motricité chez les patients atteints d’hypotonie.
3. **Suivi multidisciplinaire**
    - Consultation avec des spécialistes en génétique, neurologie, et diététique.
    - Soutien éducatif et comportemental pour les troubles cognitifs.
4. **Recherche expérimentale**
    - Bien que peu d'études cliniques soient disponibles en raison de la rareté de la maladie, des approches comme la thérapie génique sont envisagées à long terme.

Pronostic

Le pronostic de l’acidurie D-glycérique dépend de la sévérité des symptômes et de la précocité de la prise en charge.

- Les cas légers peuvent présenter des retards minimes de développement et mener une vie quasi-normale.
- Les formes graves, surtout en l'absence de traitement, peuvent entraîner des complications neurologiques importantes, compromettant la qualité de vie.

Perspectives de recherche

L’acidurie D-glycérique reste sous-étudiée en raison de sa rareté. Les priorités incluent :

1. **Établir des bases de données internationales** pour recenser les cas et mieux comprendre la maladie.
2. **Développer des modèles expérimentaux** pour explorer les mécanismes pathogéniques et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.
3. **Améliorer le dépistage néonatal** pour un diagnostic et une intervention précoces.

L'acidurie éthylmalonique

L'acidurie éthylmalonique est une maladie métabolique rare résultant d’un défaut dans le métabolisme mitochondrial des acides gras et des acides aminés. Ce trouble est caractérisé par une accumulation excessive d'acide éthylmalonique, de butyrylcarnitine et de produits connexes dans le sang, les urines et les tissus. Ces anomalies biochimiques sont associées à des dysfonctionnements neurologiques, métaboliques et multisystémiques, souvent graves.

Cette pathologie est généralement causée par des mutations dans le gène *ETHE1*, qui code pour une enzyme mitochondriale impliquée dans le métabolisme du soufre. L'acidurie éthylmalonique est une condition multisystémique, et son diagnostic précoce est crucial pour prévenir les complications sévères.

Physiopathologie

L'acidurie éthylmalonique résulte principalement d'un dysfonctionnement mitochondrial :

1. **Défaut enzymatique** :
   Les mutations dans le gène *ETHE1* perturbent l’activité de la dioxygénase ETHE1, une enzyme essentielle dans la dégradation du sulfure d’hydrogène.
2. **Accumulation toxique** :

- L’excès de sulfure d’hydrogène interfère avec la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant une réduction de la production d’énergie.
- L'acide éthylmalonique, produit dérivé du métabolisme des acides gras à chaîne courte et des acides aminés, s’accumule également.

3. **Dommages cellulaires** :
   L’accumulation de ces composés entraîne des dommages oxydatifs, une inflammation et un dysfonctionnement dans les organes affectés, principalement le cerveau, les muscles et les tissus vasculaires.

Épidémiologie

L'acidurie éthylmalonique est une maladie extrêmement rare, avec une prévalence mal définie mais estimée à moins de 1 sur 1 000 000 naissances. Elle touche les deux sexes de manière égale et a été identifiée dans diverses populations à travers le monde.

Présentation clinique

Les manifestations de l'acidurie éthylmalonique varient en fonction de l'âge d'apparition et de la gravité :

1. **Forme néonatale sévère** :
   - Retard de croissance intra-utérin.
   - Hypotonie musculaire, convulsions, et encéphalopathie.

- Défaillance multi-organique rapide, souvent fatale sans intervention.

2. **Forme infantile ou tardive** :
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Hypotonie ou faiblesse musculaire.
    - Anomalies vasculaires, telles qu’une ischémie et des accidents vasculaires cérébraux.
    - Troubles gastro-intestinaux : Diarrhées chroniques et vomissements.
3. **Complications chroniques** :
    - Détérioration neurologique progressive : Ataxie, épilepsie.
    - Déficience cognitive et troubles du comportement.
    - Cardiomyopathie et anomalies hépatiques.

Diagnostic

Le diagnostic de l'acidurie éthylmalonique repose sur une combinaison d'analyses biochimiques, génétiques et cliniques :

1. **Analyses biochimiques** :
    - Dosage des acides organiques urinaires : Taux élevés d'acide éthylmalonique.
    - Évaluation des profils de carnitine : Augmentation de la butyrylcarnitine.
    - Mesure des lactates et ammoniac : Hyperlactatémie et hyperammoniémie.

2. **Analyses génétiques** :
    - Séquençage du gène *ETHE1* pour identifier les mutations pathogènes.
3. **Imagerie et évaluation neurologique** :
    - IRM cérébrale : Peut montrer des anomalies liées à une encéphalopathie mitochondriale.
    - Électroencéphalogramme (EEG) pour détecter des troubles épileptiques.
4. **Biopsie tissulaire** (dans certains cas) :
    - Études des mitochondries dans les fibroblastes ou le tissu musculaire.

Traitement

Il n’existe pas de traitement curatif pour l’acidurie éthylmalonique. Cependant, des stratégies de prise en charge permettent d’atténuer les symptômes et de prévenir les complications :

1. **Approches diététiques** :
    - Régime restreint en acides gras à chaîne courte et en protéines pour limiter la production d'acide éthylmalonique.
    - Supplémentation en carnitine pour favoriser l'élimination des acides organiques accumulés.
2. **Médicaments** :

- Métronidazole ou autres antibiotiques pour réduire la production intestinale de sulfure d'hydrogène.
- Antioxydants tels que la vitamine E ou le coenzyme Q10 pour limiter les dommages oxydatifs.

3. **Soins symptomatiques** :
    - Traitement des convulsions avec des anticonvulsivants.
    - Gestion des complications gastro-intestinales avec des médicaments adaptés.
4. **Transplantation d’organes** (rarement utilisée) :
    - Transplantation hépatique pour corriger certains aspects métaboliques dans les cas graves.
5. **Suivi multidisciplinaire** :
    - Collaboration avec des généticiens, neurologues, gastro-entérologues et diététiciens.

Pronostic

Le pronostic dépend de la gravité de la maladie et de la précocité de la prise en charge. Les formes sévères diagnostiquées tardivement sont associées à un mauvais pronostic en raison de complications neurologiques irréversibles. Cependant, avec une intervention précoce, certaines améliorations cliniques sont possibles, bien que des déficits cognitifs et moteurs résiduels soient fréquents.

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles sur l’acidurie éthylmalonique visent à mieux comprendre la pathogénie et à développer des traitements innovants :

1. **Thérapie génique** : Exploration de la possibilité de corriger les mutations *ETHE1*.
2. **Enzymothérapie** : Développement d'enzymes recombinantes pour compenser le déficit enzymatique.
3. **Modulation du microbiome** : Utilisation de probiotiques ou de modifications du microbiote intestinal pour réduire la production de sulfure d'hydrogène.

L'acidurie formiminoglutamique

L'acidurie formiminoglutamique (FIGLU) est un trouble métabolique rare caractérisé par une excrétion excessive d'acide formiminoglutamique dans les urines. Ce phénomène résulte d'un dysfonctionnement dans le métabolisme de l'histidine, un acide aminé essentiel. Le métabolisme normal de l'histidine nécessite la conversion de l'acide formiminoglutamique en acide glutamique via la formiminotransférase, une enzyme dépendante du tétrahydrofolate (THF).

Les causes sous-jacentes de l'acidurie FIGLU incluent principalement une carence en folates, des anomalies enzymatiques héréditaires (déficit en formiminotransférase-cyclodéaminase), ou encore des états pathologiques secondaires tels que des troubles du foie. Cette acidurie est souvent associée à des troubles neurologiques, hématologiques, et des retards de développement.

Métabolisme de l'Histidine et Pathophysiologie

Le métabolisme de l'histidine implique plusieurs étapes enzymatiques clés :

1. **Dégradation de l'histidine** :
   L'histidine est dégradée en intermédiaires métaboliques, dont l'acide formiminoglutamique.
2. **Rôle du tétrahydrofolate (THF)** :

- Le THF, un dérivé actif de la vitamine B9, agit comme un cofacteur essentiel pour la conversion de l’acide formiminoglutamique en acide glutamique.
- Un déficit en THF ou en formiminotransférase perturbe cette réaction, entraînant l’accumulation et l’excrétion d’acide formiminoglutamique.

3. **Accumulation toxique** :
   Une élévation chronique de FIGLU dans l’organisme peut interférer avec d'autres processus métaboliques, contribuant à des manifestations cliniques variées.

Étiologies

L'acidurie FIGLU peut avoir des origines variées :

1. **Déficit en folates** :
   - Carence nutritionnelle (malnutrition, alcoolisme).
   - Malabsorption (maladie cœliaque, syndrome de l'intestin court).
   - Médicaments interférant avec le métabolisme des folates (méthotrexate, sulfamides).
2. **Déficit enzymatique héréditaire** :
   - Mutation du gène *FTCD* codant pour la formiminotransférase-cyclodéaminase.
3. **Pathologies secondaires** :

- Dysfonction hépatique (cirrhose, hépatite).
- Troubles de la méthylation affectant le métabolisme des folates.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'acidurie FIGLU varient en fonction de l’étiologie et de la sévérité :

1. **Troubles neurologiques** :
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Difficultés d'apprentissage et troubles cognitifs.
    - Hypotonie musculaire et convulsions dans les formes graves.
2. **Anomalies hématologiques** :
    - Anémie mégaloblastique due à une carence fonctionnelle en folates.
    - Thrombocytopénie ou leucopénie dans certains cas.
3. **Symptômes gastro-intestinaux** :
    - Perte d'appétit, nausées, diarrhées chroniques.
4. **Autres manifestations** :
    - Fatigue chronique.
    - Retard de croissance et faible tonus musculaire chez les enfants.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d'analyses biochimiques, génétiques et cliniques :

1. **Tests biochimiques** :
    - **Chromatographie des acides organiques urinaires** : Détection de niveaux élevés de FIGLU.
    - Dosage des folates plasmatiques et érythrocytaires pour évaluer une éventuelle carence.
    - Bilan vitaminique incluant la vitamine B12 pour exclure une carence concomitante.
2. **Études génétiques** :
    - Analyse du gène *FTCD* pour identifier des mutations causales dans les formes héréditaires.
3. **Exclusion d'autres causes** :
    - Bilan hépatique complet pour rechercher une pathologie sous-jacente.
    - Évaluation de l'apport nutritionnel et des antécédents médicamenteux.

Prise en charge et Traitement

La gestion de l'acidurie FIGLU dépend de son étiologie :

1. **Carence en folates** :

- Supplémentation en acide folique ou en folinate de calcium.
- Identification et correction des causes sous-jacentes de malabsorption ou de déficience nutritionnelle.

2. **Déficit enzymatique héréditaire** :
    - Régime alimentaire adapté, pauvre en histidine pour réduire la production de FIGLU.
    - Supplémentation en folates pour compenser un éventuel déficit secondaire.
3. **Gestion des symptômes associés** :
    - Traitement de l'anémie avec des suppléments de folates et de vitamine B12.
    - Soutien neurologique et développemental (orthophonie, kinésithérapie).
4. **Suivi multidisciplinaire** :
    - Collaboration avec des généticiens, des diététiciens, et des neurologues.

Pronostic

Le pronostic dépend de l'étiologie et de la précocité du diagnostic et du traitement :

- Les cas liés à une carence en folates ont généralement un bon pronostic si le traitement est initié rapidement.

- Les formes héréditaires peuvent entraîner des séquelles neurologiques et développementales, même avec une prise en charge optimale.

Perspectives de recherche

Les recherches sur l'acidurie FIGLU visent à :

1. **Améliorer les outils diagnostiques** pour une détection précoce, notamment par le dépistage néonatal.
2. **Développer des approches thérapeutiques innovantes**, telles que des suppléments enzymatiques ou des thérapies géniques pour corriger les déficits héréditaires.
3. **Mieux comprendre les interactions métaboliques** entre le métabolisme des folates, de l’histidine et des autres acides aminés.

L'acidurie fumarique

L'acidurie fumarique, également appelée déficience en fumarase, est une maladie métabolique héréditaire extrêmement rare résultant d'un déficit de l'enzyme fumarase. Cette enzyme, essentielle dans le cycle de Krebs (ou cycle de l'acide citrique), joue un rôle central dans la production d'énergie au niveau mitochondrial. Le déficit en fumarase entraîne une accumulation de fumurate (acide fumarique) dans les fluides corporels et une diminution de l'efficacité énergétique cellulaire.

Caractérisée par des retards neurodéveloppementaux sévères, des anomalies neurologiques et des symptômes multisystémiques, cette maladie est transmise selon un mode autosomique récessif.

Physiopathologie

La fumarase est une enzyme clé du cycle de Krebs qui catalyse la conversion du fumarate en malate. Ce processus est crucial pour la production d'ATP, la principale source d'énergie cellulaire.

1. **Déficit enzymatique** :
   La mutation du gène *FH* (localisé sur le chromosome 1) altère la production ou la fonction de la fumarase, ce qui perturbe le métabolisme énergétique mitochondrial.
2. **Accumulation toxique** :

- Le fumarate s’accumule dans le sang, l'urine et les tissus.
- L'excès de fumarate perturbe également d'autres voies métaboliques, notamment celles liées au métabolisme des acides aminés.

3. **Conséquences énergétiques** :
   La diminution de la production d’ATP affecte particulièrement les tissus à haute demande énergétique, comme le cerveau, entraînant des dommages neurologiques sévères.

Épidémiologie

L'acidurie fumarique est extrêmement rare, avec moins de 100 cas rapportés dans la littérature médicale. Elle est particulièrement fréquente dans certaines populations où les mariages consanguins sont courants, comme chez les communautés Haredi d’Israël et certaines communautés amish.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l’acidurie fumarique apparaissent généralement dès la naissance ou dans la petite enfance. Les manifestations comprennent :

1. **Retard neurodéveloppemental sévère** :
   - Hypotonie congénitale.
   - Retard de croissance et de développement psychomoteur.

    - Incapacité à atteindre des étapes motrices et cognitives normales (comme tenir la tête ou marcher).
2. **Anomalies neurologiques** :
    - Microcéphalie.
    - Encéphalopathie, souvent accompagnée de crises épileptiques réfractaires.
    - Hypertonie spastique dans les membres inférieurs.
3. **Dysmorphie faciale** (chez certains patients) :
    - Pont nasal large.
    - Oreilles basses ou mal formées.
4. **Autres manifestations** :
    - Vomissements fréquents et reflux gastro-œsophagien.
    - Irritabilité excessive.
    - Troubles de l’alimentation et retard de croissance pondérale.

Diagnostic

Le diagnostic de l'acidurie fumarique repose sur plusieurs approches :

1. **Analyses biochimiques** :
    - **Acides organiques urinaires** : Augmentation significative du taux de fumurate.

- **Dosage enzymatique** : Déficit en activité de la fumarase dans les fibroblastes ou les lymphocytes.
- Hyperammoniémie légère et élévation des lactates dans certains cas.

2. **Imagerie cérébrale** :
    - IRM cérébrale révélant des anomalies structurelles, telles que :
        - Hypoplasie ou agénésie du corps calleux.
        - Kystes ou lésions cavitaires dans la substance blanche.
3. **Tests génétiques** :
    - Séquençage du gène *FH* pour identifier les mutations causales.
4. **Diagnostic prénatal** :
    - Possible chez les familles à risque grâce à l'analyse génétique ou à l'évaluation enzymatique du liquide amniotique.

Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'acidurie fumarique. La prise en charge vise principalement à atténuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie :

1. **Soins symptomatiques** :

- Contrôle des crises épileptiques avec des anticonvulsivants (bien que la réponse soit souvent limitée).
- Physiothérapie et ergothérapie pour gérer l'hypotonie et prévenir les contractures.

2. **Soutien nutritionnel** :
    - Alimentation assistée, notamment via des sondes nasogastriques ou gastrostomiques en cas de troubles graves de l'alimentation.
    - Suppléments nutritionnels pour favoriser la croissance et réduire la malnutrition.
3. **Approches expérimentales** :
    - Administration d'antioxydants pour limiter les dommages oxydatifs liés au dysfonctionnement mitochondrial.
    - Études explorant l'utilisation de régimes cétogènes pour améliorer la production d'énergie alternative.
4. **Suivi multidisciplinaire** :
    - Collaboration avec des neurologues, diététiciens, généticiens, et kinésithérapeutes.

Pronostic

Le pronostic de l'acidurie fumarique est sombre, en particulier pour les formes sévères diagnostiquées dans la petite enfance. Les patients atteints présentent souvent une espérance de vie réduite en raison de complications neurologiques graves et

d’une détérioration progressive. Cependant, une prise en charge précoce peut améliorer certains aspects de la qualité de vie.

Perspectives de recherche

Les efforts de recherche actuels visent à mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et à développer des traitements potentiels :

1. **Thérapie génique** : Exploration de techniques pour corriger les mutations du gène *FH*.
2. **Enzymothérapie** : Développement d’enzymes recombinantes pour compenser le déficit en fumarase.
3. **Modulation métabolique** : Utilisation de compléments spécifiques pour réduire l’accumulation de fumarate et améliorer la fonction mitochondriale.

L'acidurie glutarique de type 1

L'acidurie glutarique de type 1 (GA1) est un trouble métabolique héréditaire rare causé par une déficience en glutaryl-CoA déshydrogénase, une enzyme essentielle au métabolisme des acides aminés lysine, hydroxylysine, et tryptophane. Cette anomalie enzymatique entraîne une accumulation de métabolites neurotoxiques, principalement l'acide glutarique et ses dérivés, dans les tissus et les fluides corporels.

GA1 est une maladie autosomique récessive qui affecte principalement le système nerveux central. Si elle n'est pas diagnostiquée et traitée tôt, elle peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles, notamment dans les noyaux gris centraux, avec des conséquences neurologiques graves.

Physiopathologie

1. **Rôle de la glutaryl-CoA déshydrogénase** :
   Cette enzyme intervient dans la dégradation des acides aminés lysine, hydroxylysine, et tryptophane. Une mutation du gène *GCDH* (localisé sur le chromosome 19) perturbe cette voie, empêchant la conversion du glutaryl-CoA en crotonyl-CoA.
2. **Accumulation toxique** :
   - L'acide glutarique et le 3-hydroxyglutarique s'accumulent dans les tissus et les liquides corporels.

    - Ces métabolites provoquent une toxicité mitochondriale, un stress oxydatif et des dommages aux noyaux gris centraux, particulièrement vulnérables chez les nourrissons.
3. **Vulnérabilité cérébrale** :
   Les lésions neurologiques sont souvent précipitées par des états cataboliques (fièvre, infections, jeûne), qui augmentent la dégradation des protéines et amplifient l'accumulation de métabolites toxiques.

Épidémiologie

L'incidence de GA1 varie selon les populations :

- **Globale** : Environ 1 cas sur 100 000 naissances vivantes.
- **Certaines populations** : Taux plus élevé dans les communautés amish et ojibwées en raison de la consanguinité.

Manifestations cliniques

Les symptômes de GA1 peuvent varier, mais deux phases principales sont décrites :

1. **Phase asymptomatique ou pré-symptomatique** :
    - La majorité des nouveau-nés atteints sont asymptomatiques à la naissance.
    - Certains peuvent présenter une macrocéphalie isolée, un signe précoce de la maladie.

2. **Phase symptomatique** :
    - **Crises métaboliques aiguës** :
        - Provoquées par des infections, le jeûne ou des interventions chirurgicales.
        - Symptômes : Hypotonie, vomissements, léthargie, convulsions, et coma.
    - **Complications neurologiques chroniques** :
        - Dystonie sévère due à des lésions des noyaux gris centraux.
        - Retard de développement, troubles moteurs, et spasticité.
    - **Autres manifestations** :
        - Difficultés d’alimentation.
        - Déficits cognitifs et comportementaux dans certains cas non traités.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de tests biochimiques, génétiques et d’imagerie.

1. **Tests biochimiques** :
    - **Acides organiques urinaires** : Augmentation des niveaux d'acide glutarique et d'acide 3-hydroxyglutarique.
    - **Dosage enzymatique** : Activité réduite ou absente de la glutaryl-CoA déshydrogénase dans les fibroblastes ou les lymphocytes.

    - Hyperammoniémie et hypoglycémie parfois observées en crise métabolique.
2. **Études génétiques** :
    - Identification de mutations dans le gène *GCDH*.
3. **Imagerie cérébrale** :
    - IRM cérébrale montrant des lésions des noyaux gris centraux et des anomalies de la substance blanche.
4. **Dépistage néonatal** :
    - Analyse des acylcarnitines par spectrométrie de masse tandem, détectant des niveaux élevés de glutarylcarnitine (C5DC).

Prise en charge

La prise en charge précoce est cruciale pour prévenir les complications neurologiques :

1. **Régime alimentaire** :
    - Restriction des acides aminés lysine et tryptophane.
    - Compléments en arginine pour maintenir une croissance normale.
    - Suppléments en L-carnitine pour éliminer les métabolites toxiques via l'urine.
2. **Prévention des crises métaboliques** :
    - Intervention rapide lors de situations de stress métabolique (maladie, jeûne).

    - Administration de glucose intraveineux et de liquides pour éviter le catabolisme.
3. **Traitements symptomatiques** :
    - Gestion des troubles moteurs avec des médicaments ou la physiothérapie.
    - Traitement des convulsions avec des anticonvulsivants.
4. **Suivi multidisciplinaire** :
    - Coordination avec des diététiciens, neurologues, généticiens, et pédiatres.

Pronostic

Avec un dépistage et une prise en charge précoces, les patients peuvent mener une vie relativement normale, bien que des séquelles neurologiques puissent persister dans certains cas. Les formes non traitées, en revanche, entraînent souvent des handicaps graves ou une mortalité précoce.

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles explorent :

1. **Thérapies géniques** : Possibilité de corriger les mutations du gène *GCDH*.
2. **Nouveaux traitements enzymatiques** : Développement d'enzymes recombinantes pour dégrader le glutaryl-CoA.
3. **Biomarqueurs améliorés** : Pour une détection plus précoce et une meilleure surveillance de la maladie.

L'acidurie glutarique de type 2

L'acidurie glutarique de type 2 (GA2), également connue sous le nom de déficit en flavoprotéine déshydrogénase (ou acidémie glutarique de type 2), est une maladie métabolique héréditaire rare affectant le métabolisme des acides gras et des acides aminés. Ce trouble est causé par des mutations affectant les gènes impliqués dans le métabolisme mitochondrial, notamment *ETFA*, *ETFB*, ou *ETFDH*, qui codent pour des composants essentiels de la chaîne de transfert des électrons flavoprotéiques.

GA2 se distingue par une présentation clinique hétérogène, allant de formes néonatales sévères et rapidement létales à des formes plus bénignes apparaissant plus tard dans l'enfance ou l'âge adulte.

Physiopathologie

La chaîne de transfert des électrons flavoprotéiques (ETF) est essentielle pour le métabolisme mitochondrial, jouant un rôle clé dans l'oxydation des acides gras et le catabolisme des acides aminés.

1. **Rôle de l'ETF et de l'ETF déshydrogénase (ETFDH)** :
    - L'ETF (un complexe protéique comprenant ETFA et ETFB) transfère des électrons des flavoprotéines vers l'ubiquinone dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

    - ETFDH catalyse ce transfert.
2. **Conséquences des mutations génétiques** :
    - Les mutations de *ETFA*, *ETFB*, ou *ETFDH* entraînent une accumulation de métabolites intermédiaires toxiques dans les tissus et les fluides corporels.
    - Cela inclut des acides organiques tels que l'acide glutarique et d'autres dérivés non métabolisés.
3. **Accumulation toxique** :
    - La défaillance de l'oxydation des acides gras conduit à une production énergétique insuffisante, particulièrement critique pour les organes dépendant de cette voie, comme le cerveau et le cœur.

Épidémiologie

L'incidence exacte de GA2 n'est pas bien définie, mais elle est estimée à environ 1 cas pour 200 000 à 300 000 naissances vivantes. Certaines mutations sont plus fréquentes dans des populations spécifiques en raison de l’effet fondateur ou de la consanguinité.

Présentation clinique

L'acidurie glutarique de type 2 se présente sous plusieurs formes cliniques, classées selon leur âge d’apparition et leur sévérité :

1. **Forme néonatale sévère avec malformations congénitales** :
    - Apparition dans les premiers jours de vie.
    - Symptômes :
        - Acidose métabolique sévère.
        - Hypoglycémie persistante.
        - Hypotonie et léthargie.
        - Malformations congénitales, notamment polykystose rénale et anomalies cardiaques.
    - Issue généralement létale en l'absence de prise en charge rapide.
2. **Forme néonatale sans malformations congénitales** :
    - Les symptômes sont similaires, mais sans anomalies structurales majeures.
3. **Forme tardive ou intermittente** :
    - Apparition durant l’enfance, l’adolescence ou l’âge adulte.
    - Symptômes :
        - Crises d’hypoglycémie récurrentes.
        - Faiblesse musculaire ou myopathie.
        - Épisodes d'acidose métabolique déclenchés par le stress, les infections ou le jeûne.
    - Cette forme est souvent compatible avec une vie normale si elle est bien prise en charge.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des analyses biochimiques et génétiques, souvent confirmées par un dépistage néonatal dans les pays où cela est pratiqué.

1. **Analyses biochimiques** :
    - **Acides organiques urinaires** : Élévation de plusieurs acides organiques, incluant l'acide glutarique, l'acide 2-hydroxyglutarique et d'autres métabolites spécifiques.
    - **Profil des acylcarnitines** : Accumulation de dérivés spécifiques tels que la C4, C5, C8, et C10.
    - Hypoglycémie et hyperammoniémie fréquentes lors des crises métaboliques.
2. **Tests génétiques** :
    - Analyse des gènes *ETFA*, *ETFB*, et *ETFDH* pour identifier les mutations causales.
3. **Imagerie et tests complémentaires** :
    - IRM cérébrale pour évaluer les lésions dans les formes sévères.
    - Biopsie musculaire dans les formes myopathiques pour évaluer la fonction mitochondriale.

Prise en charge

La prise en charge de GA2 est centrée sur la prévention des crises métaboliques et le soutien nutritionnel :

1. **Régime alimentaire** :
    - Régime pauvre en acides gras à chaîne longue et en protéines.
    - Supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), mieux tolérés par les patients.
    - Apport énergétique adéquat pour éviter le catabolisme.
2. **Soutien en cas de crise métabolique** :
    - Administration intraveineuse de glucose et de lipides à chaîne moyenne.
    - Bicarbonate pour corriger l'acidose.
    - Traitement de l'hyperammoniémie avec des agents comme le phénylbutyrate ou le benzoate de sodium.
3. **Suppléments** :
    - L-carnitine pour favoriser l’élimination des métabolites toxiques.
    - Riboflavine (vitamine B2) chez certains patients porteurs de mutations répondant à ce traitement.
4. **Suivi multidisciplinaire** :
    - Collaboration avec des métaboliciens, diététiciens, neurologues et cardiologues.

Pronostic

Le pronostic dépend de la forme clinique et de la rapidité de la prise en charge :

- **Formes néonatales sévères** : Issue souvent défavorable malgré des soins intensifs.
- **Formes tardives** : Meilleur pronostic si le diagnostic est précoce et les épisodes métaboliques bien contrôlés.

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles sur GA2 incluent :

1. **Thérapie génique** : Exploration des technologies CRISPR pour corriger les mutations causales.
2. **Nouveaux suppléments métaboliques** : Développement de formulations améliorées pour corriger les déséquilibres métaboliques.
3. **Biomarqueurs** : Identification de biomarqueurs pour améliorer le dépistage et le suivi.

L'acidurie glutarique de type 3

L'acidurie glutarique de type 3 (GA3) est une pathologie métabolique extrêmement rare et peu documentée. Contrairement aux formes de type 1 (GA1) et de type 2 (GA2), cette variante reste mal définie en termes de mécanismes biochimiques, de présentation clinique et de prise en charge.

Les aciduries glutariques appartiennent à la catégorie des acidémies organiques, des troubles dans lesquels des acides organiques spécifiques s'accumulent en raison d'une déficience enzymatique ou d'une voie métabolique perturbée. Bien que GA3 ait été signalée comme entité distincte, il existe un débat quant à savoir si elle constitue une maladie indépendante ou une variation des autres types d'aciduries glutariques.

Physiopathologie

1. **Mécanismes métaboliques supposés** :
   GA3 est postulée comme un trouble du métabolisme des acides glutariques ou des acides organiques apparentés. Cependant, contrairement à GA1 et GA2 :
   - La déficience enzymatique spécifique n'a pas encore été clairement identifiée.
   - Les métabolites précis impliqués dans la pathologie sont mal caractérisés.
2. **Accumulation de métabolites toxiques** :
   Les acides glutariques et leurs dérivés peuvent s'accumuler dans les fluides corporels, conduisant à des

effets toxiques dans les organes sensibles tels que le cerveau, les muscles et les reins.

3. **Hypothèses génétiques** :
   Bien que des mutations spécifiques n'aient pas encore été identifiées pour GA3, la pathologie est supposée être d'origine autosomique récessive, similaire aux autres acidémies glutariques.

Épidémiologie

Étant donné la rareté des cas documentés, l'incidence exacte de GA3 est inconnue. La pathologie semble être extrêmement rare, avec seulement quelques cas isolés rapportés dans la littérature scientifique.

Présentation clinique

Les manifestations cliniques de GA3 ne sont pas uniformes et restent mal caractérisées. Cependant, sur la base des rapports limités, les symptômes peuvent inclure :

1. **Signes métaboliques** :
   - Episodes d'acidose métabolique récurrente, surtout pendant des périodes de stress métabolique, comme les infections ou le jeûne.
   - Hypoglycémie intermittente.
2. **Troubles neurologiques** :
   - Retard de développement moteur et cognitif.
   - Faiblesse musculaire ou hypotonie.

3. **Autres symptômes possibles** :
    - Vomissements et léthargie.
    - Signes de toxicité organique dans le foie ou les reins.

Diagnostic

Le diagnostic de GA3 est basé sur l'identification de schémas anormaux d'acides organiques dans l'urine et sur des analyses génétiques approfondies.

1. **Analyse des acides organiques urinaires** :
    - Présence de concentrations élevées d'acide glutarique ou de métabolites apparentés.
2. **Profil des acylcarnitines** :
    - Peut montrer des anomalies, mais celles-ci ne sont pas spécifiques à GA3.
3. **Tests génétiques** :
    - Analyse des gènes potentiellement impliqués, bien qu'aucun gène causal spécifique pour GA3 n'ait été confirmé.
4. **Exclusion des autres types d'aciduries glutariques** :
    - Exclusion de GA1 et GA2 en l'absence de mutations dans les gènes *GCDH*, *ETFA*, *ETFB* et *ETFDH*.

Prise en charge

Comme pour d'autres acidémies organiques, la prise en charge de GA3 repose sur des stratégies visant à prévenir l'accumulation de métabolites toxiques et à maintenir une stabilité métabolique :

1. **Régime alimentaire** :
    - Limitation des acides aminés producteurs d'acides glutariques, notamment la lysine et le tryptophane.
    - Supplémentation en nutriments essentiels pour soutenir le métabolisme énergétique.
2. **Traitement en cas de crise** :
    - Administration intraveineuse de glucose pour prévenir la dégradation des protéines musculaires.
    - Correction de l'acidose métabolique avec du bicarbonate de sodium.
3. **Suppléments** :
    - L-carnitine pour favoriser l'élimination des métabolites toxiques via l'urine.
4. **Suivi médical régulier** :
    - Surveillance des niveaux métaboliques et évaluation des organes affectés (cerveau, foie, reins).

Pronostic

Le pronostic pour GA3 reste incertain en raison du manque de données. La gestion précoce des crises métaboliques et le suivi nutritionnel semblent essentiels pour améliorer les résultats cliniques.

Perspectives de recherche

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre GA3, notamment :

1. **Identification génétique** :
    - Découverte des gènes ou enzymes impliqués dans GA3 pour confirmer son statut comme trouble distinct.
2. **Études biochimiques** :
    - Analyse des métabolites spécifiques impliqués dans la physiopathologie.
3. **Thérapies ciblées** :
    - Développement de traitements spécifiques basés sur la génétique ou les mécanismes biochimiques sous-jacents.

L’acidurie malonique

L’acidurie malonique (MA) est une maladie métabolique héréditaire rare due à un dysfonctionnement du métabolisme des acides gras. Elle résulte de mutations dans le gène *ACSF3*, responsable de la synthèse de la malonyl-CoA synthétase, une enzyme essentielle pour le métabolisme mitochondrial. Ce trouble conduit à l’accumulation d’acide malonique et, dans certains cas, d’acide méthylmalonique, provoquant une variété de manifestations cliniques.

Bien que l'acidurie malonique soit considérée comme une condition rare, sa gravité varie largement, allant de formes graves et précoces à des formes plus modérées avec des symptômes survenant plus tard dans la vie.

Physiopathologie

1. **Rôle de la malonyl-CoA synthétase** :
    - L’enzyme malonyl-CoA synthétase catalyse la conversion de l’acide malonique en malonyl-CoA, un intermédiaire crucial dans la biosynthèse des acides gras et la régulation de leur oxydation.
2. **Effets des mutations génétiques** :
    - Les mutations dans *ACSF3* perturbent cette voie, entraînant une accumulation d'acide malonique dans les tissus et les fluides corporels.

- Cette accumulation est toxique pour les mitochondries, entraînant des dysfonctionnements énergétiques, notamment dans les organes à forte demande énergétique tels que le cerveau et les muscles.

3. **Accumulation concomitante d'acide méthylmalonique** :
    - Dans certains cas, une altération secondaire du métabolisme de l'acide méthylmalonique est observée, aggravant le tableau clinique.

Épidémiologie

L'acidurie malonique est une maladie extrêmement rare. Son incidence exacte est inconnue, mais elle est documentée dans diverses populations sans prédominance géographique.

Manifestations cliniques

L'acidurie malonique présente une hétérogénéité clinique significative, avec des symptômes pouvant varier en gravité et en moment d'apparition.

1. **Formes néonatales sévères** :
    - Apparition dans les premiers jours de vie.
    - Symptômes :
        - Acidose métabolique sévère.
        - Hypotension et défaillance multiviscérale.

        - Retard de croissance intra-utérin et hypoglycémie persistante.
    - Issue souvent défavorable en l'absence de diagnostic et de prise en charge rapides.
2. **Formes pédiatriques ou tardives** :
    - Apparition pendant l’enfance ou plus tard.
    - Symptômes :
        - Hypotonie et faiblesse musculaire.
        - Retard de développement cognitif.
        - Cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique.
        - Crises métaboliques récurrentes, notamment pendant les périodes de stress, d'infections ou de jeûne.
        - Troubles gastro-intestinaux, tels que des vomissements chroniques et des douleurs abdominales.
3. **Autres complications** :
    - Déficits neurologiques, tels qu’une encéphalopathie progressive.
    - Dysmorphie faciale dans certains cas isolés.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d’analyses biochimiques, d’imagerie et de tests génétiques.

1. **Analyses biochimiques** :

- **Acides organiques urinaires** : Augmentation marquée de l’acide malonique et parfois de l’acide méthylmalonique.
- **Profil des acylcarnitines** : Anomalies spécifiques, notamment des augmentations des dérivés C3 et C4.
- **Tests de routine** : Acidose métabolique avec augmentation de l'anion gap, hypoglycémie intermittente.

2. **Imagerie** :
    - Imagerie cérébrale (IRM) : Anomalies structurelles ou lésions dues à une encéphalopathie métabolique.
    - Imagerie cardiaque : Évaluation de la cardiomyopathie.
3. **Tests génétiques** :
    - Identification de mutations dans le gène *ACSF3* pour confirmer le diagnostic.

Prise en charge

La prise en charge de l’acidurie malonique repose sur la gestion des symptômes, la prévention des crises métaboliques et l’amélioration du métabolisme énergétique.

1. **Régime alimentaire** :
    - Régime pauvre en acides gras à chaîne longue et modéré en protéines.

- Supplémentation en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), mieux métabolisés par les patients.

2. **Traitement pendant les crises métaboliques** :
    - Administration intraveineuse de glucose pour limiter le catabolisme des protéines.
    - Bicarbonate pour corriger l'acidose métabolique.
3. **Supplémentation nutritionnelle** :
    - L-carnitine pour favoriser l’élimination des métabolites toxiques.
    - Coenzyme Q10 et autres antioxydants mitochondriaux dans certains cas.
4. **Surveillance régulière** :
    - Évaluation neurologique et cardiaque régulière pour détecter les complications.
    - Suivi nutritionnel et métabolique par une équipe spécialisée.

Pronostic

Le pronostic dépend de la gravité des symptômes et de la rapidité du diagnostic et de la prise en charge. Les formes néonatales sévères ont un pronostic réservé, tandis que les formes tardives peuvent permettre une qualité de vie relativement normale avec un traitement adapté.

Perspectives de recherche

Les efforts actuels visent à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l’acidurie malonique et à développer des thérapies ciblées :

1. **Thérapies géniques** :
    - Correction des mutations dans *ACSF3* grâce aux technologies de modification génétique.
2. **Recherche sur les mitochondries** :
    - Développement de nouveaux médicaments pour améliorer la fonction mitochondriale.
3. **Biomarqueurs diagnostiques** :
    - Identification de biomarqueurs spécifiques pour un diagnostic plus rapide et une surveillance améliorée.

L’acidurie méthylmalonique avec homocystinurie

L’acidurie méthylmalonique avec homocystinurie (MMA-HC) est une maladie métabolique rare, combinant des caractéristiques de l’acidurie méthylmalonique et de l’homocystinurie. Cette pathologie est due à des perturbations dans le métabolisme de la vitamine B12 (cobalamine), essentielle pour la conversion de la méthionine et pour le métabolisme des acides gras et des acides aminés.

La MMA-HC est causée par des mutations dans des gènes liés au métabolisme intracellulaire de la cobalamine, tels que *MMACHC*, *MMADHC*, *LMBRD1*, ou *ABCDF1*. Ces mutations entraînent un dysfonctionnement des voies métaboliques de la méthionine et de la méthylmalonyl-CoA, provoquant une accumulation toxique d’acide méthylmalonique et d’homocystéine.

Physiopathologie

1. **Métabolisme de la cobalamine** :
    - La vitamine B12 est un cofacteur clé dans deux voies enzymatiques :
        - La conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA (par la méthylmalonyl-CoA mutase).

- La conversion de l’homocystéine en méthionine (par la méthionine synthase).

2. **Effet des mutations** :
    - Les mutations dans les gènes *MMACHC*, *MMADHC* et autres provoquent un défaut dans le transport ou la conversion de la cobalamine en ses formes actives (adénosylcobalamine et méthylcobalamine).
    - Cela entraîne une accumulation d’acide méthylmalonique et d’homocystéine, qui sont toxiques pour les cellules, particulièrement dans le système nerveux central et les tissus énergétiquement dépendants.
3. **Conséquences biochimiques** :
    - Acidose métabolique par accumulation d’acides organiques.
    - Homocystinurie associée à une hyperhomocystéinémie, perturbant les fonctions vasculaires et neuronales.

Épidémiologie

La MMA-HC est rare, avec une prévalence estimée entre 1:50 000 et 1:200 000 naissances vivantes selon les populations. Elle est plus fréquente dans certaines régions où les mariages consanguins sont courants.

Manifestations cliniques

La présentation clinique de la MMA-HC varie selon la gravité des mutations et le moment d'apparition des symptômes :

1. **Formes précoces** :
    - Apparition dans les premiers mois de vie.
    - Symptômes :
        - Vomissements récurrents, léthargie.
        - Hypotonie musculaire et retard de développement.
        - Crises métaboliques avec acidose sévère.
    - Complications graves : coma, défaillance multiviscérale.
2. **Formes tardives** :
    - Symptômes apparaissant durant l'enfance ou l'adolescence.
    - Manifestations neurologiques :
        - Ataxie, troubles cognitifs, et retard scolaire.
    - Signes vasculaires et thromboemboliques dus à l'hyperhomocystéinémie :
        - Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).
3. **Autres manifestations** :
    - Déficits visuels (atrophie optique).
    - Déficits auditifs.

- Anémie mégaloblastique persistante non corrigée par l’administration de folates.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un ensemble de tests biochimiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques** :
    - Dosage de l’acide méthylmalonique et de l’homocystéine dans le sang et les urines.
    - Hyperhomocystéinémie associée à une homocystinurie.
    - Acidose métabolique avec élévation des lactates.
2. **Tests de confirmation** :
    - Évaluation de la cobalamine intracellulaire active (formes méthyl- et adénosylcobalamine).
    - Test à la vitamine B12 pour vérifier la réponse métabolique.
3. **Tests génétiques** :
    - Analyse des gènes *MMACHC*, *MMADHC*, et autres impliqués dans le métabolisme de la cobalamine.

Prise en charge

La prise en charge de la MMA-HC repose sur une combinaison de mesures diététiques, de suppléments spécifiques, et d’un suivi métabolique intensif :

1. **Supplémentation en vitamine B12** :
    - Injections intramusculaires d’hydroxycobalamine (forme active de la B12).
    - Certains patients montrent une amélioration partielle avec ce traitement.
2. **Régime alimentaire** :
    - Régime pauvre en protéines pour réduire la charge en acides aminés toxiques.
    - Substitution en acides aminés essentiels sous forme de préparations médicales.
3. **Suppléments métaboliques** :
    - Bêtaïne : favorise la conversion de l’homocystéine en méthionine.
    - L-carnitine : améliore l’élimination des acides organiques toxiques.
4. **Traitement des complications** :
    - Anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires en cas de risque thromboembolique.
    - Prise en charge neurologique et développementale.

Pronostic

Le pronostic dépend de la gravité des mutations, de la rapidité du diagnostic, et de l’efficacité de la prise en charge. Les formes précoces non traitées entraînent souvent des séquelles graves ou le décès. Les formes tardives peuvent être mieux

contrôlées avec un traitement adapté, bien que des complications neurologiques et vasculaires puissent persister.

Perspectives de recherche

1. **Thérapies géniques** :
    - Correction des mutations dans les gènes responsables de la MMA-HC.
2. **Nouveaux traitements enzymatiques** :
    - Remplacement ou stabilisation des enzymes impliquées dans le métabolisme de la cobalamine.
3. **Stratégies de dépistage néonatal** :
    - Intégration de la MMA-HC dans les programmes de dépistage néonatal élargis pour un diagnostic précoce.

L’acidurie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante, mut-zéro

est une forme sévère d’acidurie méthylmalonique (AMM). Il s'agit d'une maladie métabolique rare causée par un défaut enzymatique complet dans l’activité de la méthylmalonyl-CoA mutase, une enzyme essentielle au métabolisme des acides gras et des acides aminés ramifiés. Le terme "mut-zéro" désigne l’absence totale d’activité enzymatique, même en présence de cofacteurs comme l’adénosylcobalamine (la forme active de la vitamine B12).

Physiopathologie

1. **Rôle de la méthylmalonyl-CoA mutase** :
    - Cette enzyme convertit la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, un métabolite clé du cycle de Krebs.
    - Elle nécessite l’adénosylcobalamine comme cofacteur pour fonctionner.
2. **Impact des mutations** :
    - Les mutations dans le gène *MUT*, situé sur le chromosome 6p12.3, entraînent une perte complète d’activité enzymatique.
    - Cela conduit à une accumulation de méthylmalonyl-CoA, qui est converti en acide méthylmalonique, un métabolite toxique.
3. **Conséquences biochimiques** :

- Acidose métabolique chronique causée par l’accumulation d’acides organiques.
- Déficit énergétique dans les tissus dépendants du cycle de Krebs.
- Toxicité systémique affectant particulièrement le système nerveux central, les reins et d'autres organes métaboliquement actifs.

Épidémiologie

L’incidence de l’AMM isolée est estimée entre 1:50 000 et 1:100 000 naissances vivantes, mais les formes sévères comme mut-zéro sont encore plus rares.

Présentation clinique

Les manifestations cliniques de l’acidurie méthylmalonique mut-zéro apparaissent généralement dès la période néonatale et comprennent :

1. **Signes précoces** :
    - Vomissements, léthargie, hypotonie.
    - Troubles respiratoires dus à une acidose métabolique sévère.
    - Mauvaise prise de poids et retard de croissance.
2. **Complications neurologiques** :
    - Retard de développement psychomoteur.
    - Encéphalopathie métabolique aiguë ou chronique.
    - Risque accru de crises convulsives.

3. **Complications rénales** :
    - Néphropathie tubulaire, progression vers une insuffisance rénale chronique.
4. **Autres signes** :
    - Hépatomégalie et signes d'insuffisance hépatique.
    - Pancytopénie liée à une atteinte de la moelle osseuse.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de données cliniques, biochimiques et génétiques :

1. **Analyses biochimiques** :
    - Acidose métabolique avec élévation de l'anion gap.
    - Augmentation marquée de l'acide méthylmalonique dans le plasma et les urines.
    - Hyperammoniémie modérée, due à une dysfonction du cycle de l'urée.
2. **Tests enzymatiques** :
    - Absence d'activité de la méthylmalonyl-CoA mutase dans les fibroblastes.
    - Absence de réponse à l'adénosylcobalamine (confirmant la forme mut-zéro).
3. **Tests génétiques** :

- Identification de mutations pathogènes dans le gène *MUT*.

4. **Imagerie et études complémentaires** :
    - Imagerie cérébrale montrant une atrophie ou des lésions dans les ganglions de la base.

Prise en charge

La gestion de l'AMM mut-zéro est complexe et nécessite une approche multidisciplinaire :

1. **Mesures diététiques** :
    - Régime pauvre en protéines pour limiter la production de précurseurs toxiques.
    - Substitution par des mélanges d'acides aminés sans méthionine, thréonine, isoleucine et valine.
2. **Suppléments métaboliques** :
    - L-carnitine : aide à éliminer les acides organiques.
    - Biotine ou riboflavine (bien que rarement efficaces dans les formes mut-zéro).
3. **Traitement des complications** :
    - Dialyse en cas de crises métaboliques aiguës.
    - Traitement des troubles neurologiques et rénaux.
4. **Transplantation d'organes** :
    - Transplantation hépatique ou rénale envisagée pour certains patients.

- La transplantation hépatique permet de réduire la production d'acide méthylmalonique mais ne corrige pas les atteintes neurologiques existantes.

5. **Soins de soutien** :
    - Surveillance régulière des taux d'acide méthylmalonique, d'ammoniaque et de carnitine.
    - Suivi neurologique et développemental intensif.

Pronostic

Le pronostic de l'AMM mut-zéro est réservé, en particulier pour les formes diagnostiquées tardivement. Les patients diagnostiqués précocement et traités de manière intensive peuvent survivre au-delà de l'enfance, mais souvent avec des séquelles neurologiques et rénales significatives.

Recherche et Perspectives

1. **Thérapies géniques** :
    - Les études sur la correction des mutations dans *MUT* par des vecteurs viraux sont en cours.
2. **Nouveaux traitements enzymatiques** :
    - Développement de versions recombinantes de la méthylmalonyl-CoA mutase.
3. **Dépistage néonatal élargi** :

- Inclusion systématique de l’acidurie méthylmalonique dans les programmes de dépistage pour une intervention précoce.

L'acidurie méthylmalonique microcéphalie cataracte

L'acidurie méthylmalonique (AMM) est un trouble métabolique rare impliquant une anomalie dans la dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée, des acides gras à chaîne impaire et du cholestérol. Lorsqu'elle est associée à des caractéristiques telles que la microcéphalie et la cataracte, la condition devient encore plus complexe, combinant des symptômes neurologiques et ophtalmologiques graves. Ces associations sont extrêmement rares et souvent décrites dans des cas isolés, ce qui rend leur compréhension difficile et leur prise en charge complexe.

Pathophysiologie

L'AMM résulte principalement d'une mutation dans les gènes **MUT**, **MMAA**, **MMAB**, ou **MMACHC**, responsables de la production et de la fonction de la méthylmalonyl-CoA mutase, une enzyme essentielle pour le métabolisme de la vitamine B12. Lorsque cette enzyme est déficiente, des niveaux toxiques d'acide méthylmalonique s'accumulent dans le corps, entraînant une acidose métabolique et des complications multisystémiques.

La microcéphalie (réduction significative de la taille du cerveau) et les cataractes (opacités du cristallin) sont des manifestations inhabituelles mais graves de certaines formes d'AMM. Ces anomalies suggèrent une atteinte précoce du

développement neuronal et une toxicité systémique affectant également les tissus oculaires.

Manifestations cliniques

Chez les patients atteints d'acidurie méthylmalonique avec microcéphalie et cataracte, les manifestations cliniques incluent :

- **Troubles neurologiques** : retard de développement, crises d'épilepsie, hypotonie, et microcéphalie congénitale ou acquise.
- **Signes ophtalmologiques** : cataractes bilatérales, souvent détectées dès la naissance ou dans les premiers mois de vie.
- **Symptômes métaboliques** : épisodes récurrents d'acidose métabolique, vomissements, léthargie, et défaillance multiviscérale dans les cas sévères.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **Analyses biochimiques** : des niveaux élevés d'acide méthylmalonique dans le sang et les urines.
2. **Tests génétiques** : identification de mutations dans les gènes impliqués dans l'AMM.
3. **Imagerie cérébrale** : IRM montrant une microcéphalie, une atrophie cérébrale, ou des anomalies de la substance blanche.

4. **Examen ophtalmologique** : détection de cataractes via des techniques comme la biomicroscopie.

Prise en charge et traitement

La gestion de cette condition nécessite une approche multidisciplinaire :

- **Régime alimentaire** : réduction de la consommation de protéines pour limiter les précurseurs métaboliques.
- **Supplémentation en vitamine B12** : efficace pour les formes dépendantes de la cobalamine.
- **Dialyse ou transplantation** : en cas d'insuffisance rénale sévère due à une accumulation chronique d'acides organiques.
- **Chirurgie ophtalmologique** : extraction des cataractes pour prévenir une perte visuelle permanente.
- **Support neurologique** : thérapies cognitives et motrices pour maximiser le développement.

Pronostic

Le pronostic est souvent réservé en raison de l’impact cumulatif des atteintes neurologiques, métaboliques et visuelles. Un dépistage et une prise en charge précoces peuvent améliorer les résultats, bien que les formes sévères entraînent des complications graves, voire un décès prématuré.

Études récentes

Des études sur les modèles animaux et des cas cliniques rares ont mis en évidence de nouvelles mutations génétiques et des options thérapeutiques prometteuses, notamment des approches de thérapie génique. Cependant, davantage de recherche est nécessaire pour comprendre l’interaction entre les manifestations neurologiques et ophtalmologiques dans cette forme d’AMM.

L’acidurie mévalonique

L’acidurie mévalonique (AMV) est une maladie génétique rare appartenant au groupe des maladies autoinflammatoires et des troubles du métabolisme des isoprénoïdes. Elle est causée par des mutations dans le gène MVK (mévalonate kinase), affectant la production de cholestérol et d’autres isoprénoïdes essentiels pour diverses fonctions cellulaires. L'AMV est associée à un large spectre de symptômes, allant d'un phénotype bénin de fièvre récurrente à une forme sévère entraînant des troubles multisystémiques.

Mécanisme pathologique

La mévalonate kinase est une enzyme clé dans la voie de la biosynthèse des isoprénoïdes, impliquée dans la conversion du mévalonate en 5-phosphomévalonate. Lorsque cette enzyme est déficiente en raison de mutations du gène **MVK**, le mévalonate s’accumule dans l’organisme et la synthèse d’isoprénoïdes essentiels, tels que le cholestérol, les coenzymes Q10 et les dolichols, est perturbée. Cette perturbation déclenche une cascade de réponses inflammatoires médiées par la voie de l'interleukine-1 (IL-1), contribuant aux manifestations autoinflammatoires.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'AMV varient considérablement selon la sévérité de la mutation et se divisent généralement en deux formes principales :

1. Forme légère : le syndrome hyper-IgD (HIDS)

- Épisodes récurrents de fièvre avec une durée de 3 à 7 jours.
- Symptômes systémiques pendant les crises, tels que douleurs abdominales, vomissements, éruptions cutanées et arthralgies.
- Élévation des immunoglobulines D (IgD) et A (IgA).
- Apparition des premiers symptômes durant la petite enfance.

2. Forme sévère : acidurie mévalonique classique

- Retard de croissance et retard de développement psychomoteur.
- Dysmorphisme facial léger.
- Manifestations neurologiques, telles qu’une hypotonie, une ataxie et des convulsions.
- Fièvre persistante ou récurrente.
- Atteinte hépatique (hépatomégalie) et splénomégalie.
- Troubles multisystémiques avec une dégradation rapide dans certains cas.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison d'examens cliniques, biochimiques et génétiques :

1. **Analyse biochimique** : Détection d'un taux élevé d'acide mévalonique dans les urines, surtout pendant les crises.
2. **Tests génétiques** : Identification de mutations pathogènes dans le gène **MVK**.
3. **Examens complémentaires** : Analyse des marqueurs inflammatoires (CRP, IL-1β) et des immunoglobulines sériques (IgD et IgA).

Prise en charge et traitement

L'AMV étant une maladie rare sans traitement curatif, la gestion se concentre sur :

1. Contrôle des symptômes

- **Anti-inflammatoires** : Les corticostéroïdes ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés pour soulager les symptômes inflammatoires aigus.
- **Inhibiteurs de l'IL-1** : L'anakinra et le canakinumab ont montré une efficacité dans la réduction des épisodes inflammatoires.

2. Prise en charge métabolique

- **Supplémentation en coenzyme Q10** : Pour pallier une carence due au déficit en isoprénoïdes.

- **Régimes alimentaires spécialisés** : Bien qu'ils n'aient pas toujours montré de bénéfices clairs, des régimes pauvres en cholestérol sont parfois proposés.

3. Suivi multidisciplinaire

- Implication de spécialistes en métabolisme, en neurologie, en rhumatologie et en génétique clinique pour un suivi global.
- Surveillance régulière des fonctions hépatiques et neurologiques.

Pronostic

Le pronostic de l'AMV dépend de la sévérité des symptômes. Les formes légères, comme le syndrome hyper-IgD, permettent généralement une vie relativement normale avec des soins appropriés. Cependant, la forme classique est souvent associée à un pronostic réservé, avec une qualité de vie significativement impactée par les complications neurologiques et les atteintes multisystémiques.

Recherche actuelle et perspectives

Des approches innovantes sont explorées pour traiter l'AMV, notamment :

- **Thérapie génique** : visant à corriger directement les mutations du gène **MVK**.

- **Inhibiteurs des voies inflammatoires** : pour bloquer efficacement les cascades inflammatoires déclenchées par le déficit en isoprénoïdes.
- **Modélisation cellulaire** : pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et développer des traitements ciblés.

L’acidurie orotique héréditaire

L’acidurie orotique héréditaire (AOH) est une maladie génétique extrêmement rare caractérisée par une altération de la biosynthèse des nucléotides pyrimidiques. Cette anomalie métabolique est causée par un déficit enzymatique dans la voie de novo de la pyrimidine, entraînant une accumulation excessive d’acide orotique dans les fluides corporels. Les manifestations cliniques incluent principalement une anémie macrocytaire réfractaire, des troubles du développement et, dans certains cas, des anomalies neurologiques.

Physiopathologie

La biosynthèse des nucléotides pyrimidiques repose sur plusieurs étapes enzymatiques, dont deux sont catalysées par l’enzyme bifonctionnelle **UMPS** (uridine monophosphate synthase). Cette enzyme regroupe deux activités enzymatiques :

1. **L'orotate phosphoribosyltransférase (OPRT)** : catalyse la conversion de l’acide orotique en orotidine-5'-monophosphate (OMP).
2. **L'OMP décarboxylase** : convertit l’OMP en uridine monophosphate (UMP).

Dans l’AOH, des mutations dans le gène **UMPS** entraînent une déficience de l’enzyme, bloquant la synthèse des nucléotides pyrimidiques et provoquant une accumulation d’acide orotique.

Cette accumulation est toxique pour les cellules, en particulier pour celles à renouvellement rapide comme les cellules sanguines.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l'AOH apparaissent généralement dans les premiers mois de vie et incluent :

1. Manifestations hématologiques

- **Anémie macrocytaire réfractaire** : résistante aux traitements standards, elle est souvent associée à une neutropénie ou une thrombopénie.
- **Troubles de l'hématopoïèse** : diminution de la production des cellules sanguines en raison de la dépendance des cellules de la moelle osseuse à la biosynthèse de novo des pyrimidines.

2. Retard de croissance et de développement

- Retard staturo-pondéral.
- Retard du développement moteur et cognitif.

3. Troubles urinaires et rénaux

- Excrétion excessive d'acide orotique dans les urines (orotacidurie), souvent associée à une cristallurie pouvant causer des calculs rénaux.

4. Symptômes neurologiques (dans certains cas)

- Hypotonie.

- Convulsions, rapportées dans des formes sévères.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une approche combinée incluant des analyses cliniques, biochimiques et génétiques :

1. Dosages biochimiques

- Augmentation des niveaux d'acide orotique dans les urines, souvent détectée par chromatographie.
- Anémie macrocytaire et autres anomalies de l'hémogramme.

2. Analyse génétique

- Identification de mutations dans le gène **UMPS** via le séquençage de l'ADN.

3. Tests complémentaires

- Exclusion d'autres causes d'anémie macrocytaire, telles que les carences en vitamine B12 ou en acide folique.

Prise en charge et traitement

Bien que l'AOH soit rare, des stratégies thérapeutiques efficaces existent :

1. Supplémentation en uridine

L'administration orale d'uridine triacétate est la pierre angulaire du traitement. En contournant le blocage

enzymatique, elle permet la synthèse des nucléotides pyrimidiques et réduit la production d'acide orotique. Cela améliore les symptômes hématologiques et prévient les complications métaboliques.

2. Gestion des complications

- **Traitement des calculs rénaux** : prise en charge urologique si des cristaux ou des calculs sont détectés.
- **Suivi nutritionnel** : pour corriger le retard de croissance.

3. Suivi à long terme

- Surveillance régulière de la fonction rénale et des paramètres hématologiques.
- Accompagnement neurodéveloppemental pour les enfants présentant un retard psychomoteur.

Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'AOH s'est considérablement amélioré avec l'introduction de la supplémentation en uridine. Lorsque le traitement est initié tôt, la plupart des complications peuvent être évitées, et les enfants atteints peuvent avoir une vie relativement normale. Cependant, un diagnostic tardif ou une non-adhésion au traitement peut entraîner des complications graves et une dégradation de la qualité de vie.

Recherche actuelle et perspectives

La recherche sur l’AOH se concentre sur :

- **Études génétiques** : pour mieux comprendre les variations géniques et leurs corrélations avec la sévérité de la maladie.
- **Thérapies de remplacement enzymatique** : bien qu’encore au stade expérimental, elles pourraient offrir une alternative aux traitements actuels.
- **Développement de modèles animaux** : pour explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques et étudier les mécanismes moléculaires de la maladie.

L'acidurie oxoglutarique

L'acidurie oxoglutarique, également appelée acidurie α-cétoglutarique, est une maladie métabolique très rare caractérisée par une accumulation anormale d'α-cétoglutarate (ou 2-oxoglutarate) dans les fluides corporels. Ce désordre est lié à des anomalies dans le métabolisme énergétique mitochondrial, en particulier dans le cycle de Krebs (ou cycle de l'acide citrique), qui joue un rôle central dans la production d'énergie cellulaire.

Physiopathologie

L'α-cétoglutarate est un métabolite clé du cycle de Krebs, produit par la dégradation de l'isocitrate et converti ensuite en succinyl-CoA. Un déficit enzymatique dans cette voie, souvent lié à une anomalie de l'enzyme **α-cétoglutarate déshydrogénase (α-KGDH)**, peut entraîner une accumulation excessive d'α-cétoglutarate.

Ce déséquilibre a plusieurs conséquences métaboliques :

1. **Altération de la production d'ATP** : Réduction de l'efficacité énergétique cellulaire, affectant particulièrement les tissus à haute demande énergétique comme le cerveau, le foie et les muscles.
2. **Accumulation toxique** : L'excès d'α-cétoglutarate peut perturber l'équilibre métabolique et induire une toxicité cellulaire.

Manifestations cliniques

Les symptômes de l’acidurie oxoglutarique sont variés et dépendent de l’intensité du déficit enzymatique. Ils apparaissent généralement dès la petite enfance et incluent :

1. Troubles neurologiques

- Retard de développement psychomoteur.
- Hypotonie généralisée.
- Convulsions récurrentes.
- Ataxie et troubles de la coordination motrice.

2. Symptômes métaboliques

- Episodes récurrents d’acidose métabolique, souvent déclenchés par des infections ou des périodes de jeûne.
- Vomissements, léthargie et déshydratation lors des crises aiguës.

3. Retard de croissance

- Retard staturo-pondéral.
- Difficultés d’alimentation et mauvaise prise de poids.

4. Atteinte multisystémique (dans les formes sévères)

- Hépatomégalie.
- Dysfonction rénale.

Diagnostic

Le diagnostic de l’acidurie oxoglutarique repose sur une combinaison d’analyses cliniques, biochimiques et génétiques :

1. Dosages biochimiques

- **Analyse des acides organiques urinaires** : Taux élevé d’α-cétoglutarate dans les urines, détecté par chromatographie en phase gazeuse ou spectrométrie de masse.
- **Profil métabolique sanguin** : Acidose métabolique avec un trou anionique élevé.

2. Analyses enzymatiques

- Évaluation de l’activité de l’enzyme α-cétoglutarate déshydrogénase dans des fibroblastes ou des lymphocytes.

3. Analyse génétique

- Identification de mutations dans les gènes codant pour les sous-unités de l’enzyme α-KGDH ou d’autres gènes liés au cycle de Krebs.

Prise en charge et traitement

L'acidurie oxoglutarique n’a pas de traitement curatif, mais la prise en charge vise à prévenir les crises métaboliques et à minimiser les complications.

1. Prévention des crises métaboliques

- **Régime alimentaire adapté** : Réduction de l'apport en protéines pour limiter la charge métabolique et prévenir l'accumulation de métabolites toxiques.
- **Supplémentation énergétique** : Administration de glucides complexes pour maintenir un métabolisme énergétique stable, en particulier pendant les périodes de stress métabolique (maladies, chirurgie).

2. Traitement symptomatique

- **Suppléments en vitamines et cofacteurs** : Administration de thiamine (vitamine B1), un cofacteur essentiel pour l'α-cétoglutarate déshydrogénase, peut améliorer l'activité enzymatique résiduelle.
- **Gestion des crises aiguës** : Administration intraveineuse de bicarbonates pour corriger l'acidose métabolique.

3. Suivi multidisciplinaire

- Neurologues, diététiciens et généticiens collaborent pour gérer les symptômes neurologiques et métaboliques.
- Surveillance régulière de la croissance, de la fonction hépatique et rénale.

Pronostic

Le pronostic de l'acidurie oxoglutarique dépend de la sévérité du déficit enzymatique et de la précocité de la prise en charge.

Les formes légères peuvent être compatibles avec une vie relativement normale sous traitement. Cependant, les formes sévères sont souvent associées à un retard de développement important, des crises métaboliques récurrentes et une atteinte multisystémique.

Perspectives de recherche

Les efforts actuels de recherche visent à mieux comprendre les mécanismes moléculaires de cette maladie et à développer de nouvelles approches thérapeutiques :

1. **Thérapies géniques** : Pour corriger les mutations causales et restaurer l'activité enzymatique.
2. **Modulation métabolique** : Utilisation de molécules pour contourner les blocages enzymatiques ou réduire l'accumulation de métabolites toxiques.
3. **Modèles expérimentaux** : Développement de modèles animaux pour étudier la physiopathologie et tester de nouveaux traitements.

L’acidurie pyroglutamique

L’acidurie pyroglutamique, également appelée acidurie 5-oxoproline, est une affection métabolique rare due à un dysfonctionnement du cycle du glutathion, un processus essentiel au maintien de l’homéostasie redox et à la protection contre le stress oxydatif. Ce trouble est caractérisé par une accumulation excessive de pyroglutamate (ou 5-oxoproline) dans les fluides corporels, résultant d’un déséquilibre enzymatique ou d’autres facteurs perturbant ce cycle. L’acidurie pyroglutamique peut se présenter sous forme congénitale (liée à des mutations génétiques) ou acquise (induite par des facteurs environnementaux ou des médicaments).

Physiopathologie

Le glutathion (GSH) est un tripeptide composé de glutamate, cystéine et glycine. Il joue un rôle clé dans :

- La détoxification des radicaux libres.
- La conjugaison de composés toxiques par les enzymes du système glutathion-S-transférase.
- La régulation des processus métaboliques cellulaires.

L’acidurie pyroglutamique survient lorsque des perturbations enzymatiques interfèrent avec le métabolisme du glutathion, notamment :

1. **Déficit en glutathion synthétase** :

- Enzyme responsable de la synthèse du glutathion à partir de γ-glutamylcystéine et de glycine.
- Le déficit provoque une accumulation de γ-glutamylcystéine, qui est convertie en pyroglutamate, entraînant une acidurie pyroglutamique.

2. **Déficit en γ-glutamyl cyclotransférase (GGCT)** :
    - Cette enzyme favorise la dégradation du γ-glutamylcystéine en pyroglutamate. Une dysfonction entraîne une accumulation toxique de pyroglutamate.
3. **Déficit en 5-oxoprolinase** :
    - Enzyme catalysant la conversion de la pyroglutamate en glutamate.
    - Un déficit enzymatique provoque une accumulation excessive de pyroglutamate.
4. **Induction par des médicaments** :
    - Certains médicaments, comme l’acétaminophène (paracétamol), peuvent épuiser les réserves de glutathion, augmentant ainsi les niveaux de pyroglutamate, particulièrement chez les patients présentant des prédispositions métaboliques.

Manifestations cliniques

L’acidurie pyroglutamique peut se manifester dans des formes congénitales sévères ou acquises transitoires.

1. Formes congénitales

Les formes congénitales se déclarent généralement dans la petite enfance et incluent :

- **Acidose métabolique récurrente** : souvent sévère, avec un trou anionique élevé.
- **Symptômes neurologiques** : retard psychomoteur, convulsions, hypotonie.
- **Retard de croissance** : défaillance à prospérer.
- **Troubles hépatiques** : hépatomégalie et altération des enzymes hépatiques dans certains cas.

2. Formes acquises

Les formes acquises, souvent associées à une prise excessive de paracétamol ou à des états de stress métabolique, se manifestent par :

- Acidose métabolique aiguë.
- Fatigue, nausées et vomissements.
- Confusion mentale ou coma dans les cas graves.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des examens biochimiques et génétiques, associés à une évaluation clinique.

1. Dosages biochimiques

- **Analyse des acides organiques urinaires** : Détection d'une augmentation significative de pyroglutamate dans les urines, par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS).
- **Bilan métabolique** : Mise en évidence d'une acidose métabolique avec un trou anionique élevé et une hyperlactatémie possible.

2. Analyse génétique

- Séquençage des gènes associés aux enzymes impliquées dans le métabolisme du glutathion (GSS, GGCT, OPLAH).

3. Diagnostic différentiel

- Exclusion d'autres causes d'acidose métabolique, telles que les intoxications médicamenteuses (salicylates) ou les erreurs innées du métabolisme (acidémies organiques).

Prise en charge et traitement

Le traitement de l'acidurie pyroglutamique vise à corriger l'acidose métabolique, prévenir l'accumulation de pyroglutamate et minimiser les complications.

1. Traitement de l'acidose métabolique

- Administration intraveineuse de bicarbonates de sodium pour corriger le déséquilibre acido-basique.

2. Optimisation des niveaux de glutathion

- Supplémentation en précurseurs du glutathion, tels que la **N-acétylcystéine (NAC)**, qui stimule la synthèse du glutathion et réduit l'accumulation de pyroglutamate.

3. Éviction des facteurs déclenchants

- Arrêt des médicaments épuisant le glutathion, comme le paracétamol.
- Prévention des épisodes de stress métabolique (jeûne, infections).

4. Suivi à long terme

- Surveillance régulière des paramètres biochimiques pour éviter les récidives.
- Prise en charge nutritionnelle pour soutenir la croissance et le développement.

Pronostic

Le pronostic dépend de la forme de la maladie et de la précocité de la prise en charge :

- Les formes congénitales sévères nécessitent une prise en charge à vie et peuvent entraîner des séquelles neurologiques.
- Les formes acquises, bien que graves, sont souvent réversibles avec un traitement rapide.

Perspectives de recherche

Les avancées dans la compréhension de l’acidurie pyroglutamique incluent :

- **Études génétiques** : Identification de nouveaux variants associés au trouble.
- **Développement de thérapies ciblées** : Recherche sur des molécules augmentant l’activité enzymatique résiduelle.
- **Modèles expérimentaux** : Exploration des mécanismes sous-jacents grâce à des modèles animaux.

L'exposition anténatale à l'acitrétine

L’acitrétine est un rétinoïde synthétique de seconde génération utilisé principalement dans le traitement des troubles kératinisants sévères tels que le psoriasis et l’ichtyose. Ce médicament, puissant et efficace, est cependant associé à un risque tératogène élevé lorsqu’il est administré à des femmes enceintes ou en âge de procréer sans précautions adéquates. L’exposition anténatale à l’acitrétine peut entraîner des anomalies congénitales graves, regroupées sous le terme de syndrome d’embryopathie rétinoïdienne.

Ce texte explore les effets de l’exposition à l’acitrétine pendant la grossesse, les mécanismes sous-jacents à sa tératogénicité, les recommandations pour sa gestion et les implications cliniques.

Pharmacologie de l’acitrétine

L’acitrétine est un métabolite actif de l’étrétinate, agissant principalement comme modulateur des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes (**RARs** et **RXRs**). Ces récepteurs régulent l’expression de gènes impliqués dans :

- La différenciation et la prolifération cellulaires.
- La morphogenèse embryonnaire.

Chez la femme enceinte, l’interaction de l’acitrétine avec ces récepteurs peut perturber le développement embryonnaire normal, entraînant des malformations graves.

Tératogénicité de l’acitrétine

L’acitrétine traverse facilement la barrière placentaire, atteignant des concentrations significatives dans le fœtus. Les principales anomalies associées à une exposition anténatale comprennent :

1. Malformations craniofaciales

- Microcéphalie.
- Dysmorphie faciale, incluant un front bombé, une hypoplasie des mâchoires et une fente labio-palatine.

2. Anomalies cardiaques

- Défauts septaux auriculaires et ventriculaires.
- Malformations des grands vaisseaux, comme la transposition des grandes artères.

3. Anomalies squelettiques

- Hypoplasie des phalanges et des côtes.
- Synostose prématurée des sutures craniennes (craniosténose).

4. Anomalies neurologiques

- Retard mental sévère.
- Troubles de la coordination motrice.

5. Malformations génito-urinaires

- Hypoplasie ou agénésie rénale.
- Malformations des organes génitaux externes.

Mécanismes de la tératogénicité

L'acitrétine agit par plusieurs mécanismes pour induire ces anomalies :

- **Altération des gradients rétinoïdiens embryonnaires** : Déséquilibres dans la signalisation des rétinoïdes perturbant la différenciation tissulaire.
- **Stress oxydatif** : Augmentation de la production de radicaux libres entraînant des dommages cellulaires.
- **Apoptose excessive** : Mort cellulaire prématurée dans des tissus embryonnaires en développement.

Gestion et prévention des risques

La gravité des effets de l'acitrétine sur le fœtus a conduit à des recommandations strictes pour son utilisation chez les femmes en âge de procréer.

1. Programme de prévention de la grossesse

- Prescription limitée à des situations où aucun autre traitement n'est efficace.
- Test de grossesse négatif obligatoire avant l'instauration du traitement, répété mensuellement pendant le traitement et jusqu'à **3 ans après son arrêt** en raison de la longue demi-vie du métabolite (étrétinate).

- Contraception efficace obligatoire pendant toute la durée du traitement et les 3 années suivant son arrêt.

2. Alternatives thérapeutiques

Dans certains cas, d'autres traitements moins tératogènes (comme les agents biologiques) peuvent être envisagés pour éviter l'utilisation de l'acitrétine chez les femmes susceptibles de concevoir.

3. Gestion des grossesses exposées

Lorsque l'exposition anténatale à l'acitrétine est suspectée :

- **Échographies prénatales répétées** pour détecter des anomalies congénitales.
- **Conseil génétique** pour évaluer le risque et discuter des options de gestion, incluant la possibilité d'une interruption médicale de grossesse.
- **Soins néonatals spécialisés** pour les nouveau-nés présentant des anomalies sévères.

Conséquences à long terme pour les enfants exposés

Les enfants nés après une exposition à l'acitrétine présentent souvent des déficits cognitifs et des malformations nécessitant des interventions chirurgicales ou des soins spécialisés. Certains enfants peuvent également manifester des troubles neurodéveloppementaux persistants, nécessitant un suivi multidisciplinaire à long terme.

Perspectives éthiques et sociales

L’utilisation de l’acitrétine soulève des questions éthiques en raison de son potentiel tératogène. Les cliniciens doivent peser soigneusement les bénéfices du traitement contre les risques pour une grossesse éventuelle. La communication claire et la sensibilisation des patientes sont essentielles pour prévenir les grossesses non planifiées.

Recommandations pour la recherche future

1. **Développement de rétinoïdes moins tératogènes** : Exploration de composés ciblant sélectivement certains récepteurs pour minimiser les effets indésirables.
2. **Mécanismes moléculaires** : Comprendre en détail comment l’acitrétine perturbe les processus morphogénétiques.
3. **Suivi des grossesses exposées** : Création de registres pour mieux caractériser les anomalies congénitales associées et améliorer les stratégies de prévention.

Le syndrome Ackerman

Le syndrome Ackerman est une affection extrêmement rare décrite pour la première fois par Ackerman en 1973. Ce syndrome associe plusieurs anomalies congénitales, notamment des malformations craniofaciales, des anomalies dentaires et des atteintes des tissus mous oraux. Les cas rapportés sont peu nombreux, et les mécanismes sous-jacents ainsi que les facteurs génétiques responsables restent encore mal compris. Cette présentation vise à détailler les caractéristiques cliniques, la physiopathologie hypothétique, le diagnostic, et la prise en charge de ce syndrome.

Caractéristiques cliniques

Le syndrome Ackerman se manifeste par une combinaison d'anomalies qui varient en gravité d'un individu à l'autre :

1. Anomalies craniofaciales

- **Élargissement des lèvres (macrochéilie)** : souvent lié à une infiltration des tissus mous ou une hypertrophie diffuse.
- **Fissures ou malformations des commissures labiales**.
- **Hypertrophie gingivale** : fréquemment associée à des dépôts de collagène anormaux.

2. Anomalies dentaires

- Dents incluses ou retard d'éruption.

- Hypoplasie de l’émail.
- Malocclusion dentaire de classe II ou III.

3. Atteintes des tissus mous oraux

- Présence de papules ou nodules sur les muqueuses buccales.
- Gingivite chronique ou hyperplasies gingivales.

4. Autres manifestations possibles

Bien que principalement limité à la sphère craniofaciale, certains cas incluent des atteintes systémiques légères, comme des anomalies cutanées ou une légère dysmorphie des membres.

Physiopathologie

Bien que les mécanismes exacts du syndrome Ackerman ne soient pas encore clairement élucidés, les hypothèses suivantes ont été avancées :

1. **Dysrégulation du collagène** :
    - Une production excessive ou anormale de collagène pourrait expliquer les hypertrophies des lèvres et des gencives.
2. **Facteurs génétiques** :
    - Une composante héréditaire est suspectée, bien que le mode de transmission exact ne soit pas établDes mutations affectant des gènes

impliqués dans le développement craniofacial ou les matrices extracellulaires sont envisagées.

3. **Perturbations du développement embryonnaire** :
    - Des anomalies dans les arcs branchiaux ou les bourgeons faciaux embryonnaires pourraient expliquer certaines malformations faciales.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique approfondie, complétée par des examens d'imagerie et des analyses histopathologiques.

1. Examen clinique

- Observation directe des anomalies faciales et orales.
- Mesure des dimensions craniofaciales pour identifier des disproportions.

2. Imagerie médicale

- **Radiographies dentaires** : Identification de dents incluses ou de structures dentaires anormales.
- **IRM ou scanner craniofacial** : Évaluation des structures osseuses et des tissus mous.

3. Biopsie des tissus affectés

- Analyse histologique des gencives ou des lèvres pour détecter une hyperplasie du collagène ou des infiltrats cellulaires anormaux.

Diagnostic différentiel

Le syndrome Ackerman doit être distingué d'autres affections présentant des anomalies similaires :

- **Syndrome de Melkersson-Rosenthal** : qui associe une macrochéilie, une paralysie faciale récurrente, et une langue fissurée.
- **Fibromatose gingivale héréditaire** : caractérisée par une hypertrophie gingivale isolée.
- **Malformations craniofaciales syndromiques** comme le syndrome de Pierre Robin.

Prise en charge

Le traitement du syndrome Ackerman est multidisciplinaire, impliquant des spécialistes en chirurgie maxillo-faciale, orthodontie, dentisterie, et dermatologie.

1. Approche chirurgicale

- **Réduction des hypertrophies** : Chirurgies correctrices des lèvres (chéiloplasties) ou des gencives pour améliorer l'esthétique et la fonctionnalité.
- **Extraction des dents incluses** : Intervention nécessaire pour éviter les complications orthodontiques.

2. Traitement orthodontique

- Correction des malocclusions pour améliorer l'occlusion fonctionnelle et l'esthétique.

3. Soins dentaires et hygiène buccale

- Surveillance régulière pour prévenir les complications comme la gingivite ou les infections secondaires.
- Éducation du patient pour maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire.

4. Approche psychosociale

- Soutien psychologique : Les patients atteints de malformations visibles peuvent souffrir de stigmatisation sociale et d'une faible estime de soi.
- Groupes de soutien pour les familles touchées.

Recherche et perspectives

Le syndrome Ackerman, en raison de sa rareté, reste un sujet de recherche limité. Cependant, des axes de recherche prometteurs incluent :

1. **Génétique moléculaire** : Identification des gènes impliqués pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques.
2. **Thérapies ciblées** : Développement de traitements pour moduler l'excès de collagène ou corriger les anomalies craniofaciales in utero.
3. **Bases de données internationales** : Collaboration pour centraliser les cas rapportés et améliorer la compréhension clinique et thérapeutique.

Pronostic

Le pronostic varie selon la gravité des manifestations. Bien que les anomalies soient souvent gênantes sur le plan esthétique ou fonctionnel, elles ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital. Avec une prise en charge appropriée, la qualité de vie des patients peut être significativement améliorée.

Le déficit en aconitase

Le déficit en aconitase est une condition métabolique rare liée à une dysfonction enzymatique qui affecte la voie du cycle de Krebs, également appelée cycle de l'acide citrique. L'aconitase est une enzyme clé qui catalyse la conversion de citrate en isocitrate via un intermédiaire, le cis-aconitate. Cette étape est essentielle pour la production d'énergie dans les mitochondries.

Le déficit en aconitase peut entraîner une altération de la production d'ATP, affectant ainsi des organes et des tissus à haute demande énergétique, notamment le cerveau, le cœur et les muscles. Ce texte explore les mécanismes physiopathologiques, les manifestations cliniques, le diagnostic, et la prise en charge de cette condition.

Rôle de l'aconitase dans le métabolisme

L'aconitase existe sous deux formes principales :

1. **Aconitase cytoplasmique (ACO1)** : impliquée dans le métabolisme du fer et l'homéostasie cellulaire.
2. **Aconitase mitochondriale (ACO2)** : partie intégrante du cycle de Krebs.

Dans les mitochondries, l'aconitase convertit le citrate en isocitrate, une étape qui produit des précurseurs essentiels pour la synthèse de NADH et FADH2, utilisés dans la chaîne respiratoire pour générer de l'ATP.

Physiopathologie du déficit en aconitase

Le déficit en aconitase peut résulter de mutations génétiques affectant l'**ACO2**, l'enzyme mitochondriale. Les mécanismes suivants sont impliqués :

1. **Altérations génétiques**
    - Mutations dans le gène **ACO2**, entraînant une enzyme instable ou inactive.
    - Ces mutations peuvent être autosomiques récessives.
2. **Dommages liés au stress oxydatif**
    - L'aconitase est sensible aux espèces réactives de l'oxygène (ROS). Une exposition prolongée peut inactiver l'enzyme en altérant son centre fer-soufre.
3. **Accumulation de citrate**
    - Une défaillance dans la conversion du citrate entraîne son accumulation, perturbant le métabolisme énergétique et les voies biosynthétiques dépendantes du cycle de Krebs.

Manifestations cliniques

Le déficit en aconitase entraîne des manifestations variables, souvent sévères, en fonction de la gravité de la dysfonction enzymatique.

1. Neurologiques

- Retard psychomoteur.
- Hypotonie musculaire.
- Convulsions.
- Ataxie et troubles de la coordination.

2. Métaboliques

- Acidose lactique chronique en raison de la perturbation du métabolisme mitochondrial.
- Hypoglycémie récurrente, surtout pendant les périodes de stress métabolique.

3. Cardiovasculaires

- Cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée.

4. Anomalies systémiques

- Faiblesse musculaire généralisée.
- Fatigue chronique.
- Retard de croissance.

Diagnostic

Le diagnostic du déficit en aconitase repose sur plusieurs étapes :

1. Dosages biochimiques

- **Acidose lactique** : accumulation de lactate en raison de la dysfonction mitochondriale.

- **Accumulation de citrate et autres intermédiaires du cycle de Krebs** dans le plasma et les urines.

2. Tests enzymatiques

- Analyse de l'activité de l'aconitase dans des fibroblastes ou des biopsies musculaires.

3. Analyses génétiques

- Séquençage du gène **ACO2** pour identifier des mutations pathogènes.

4. Imagerie et tests complémentaires

- IRM cérébrale : peut révéler une atrophie cérébrale ou des anomalies des noyaux gris centraux.
- Échocardiogramme : évaluation des anomalies cardiaques.

Prise en charge et traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour le déficit en aconitase. La prise en charge vise principalement à atténuer les symptômes et à prévenir les complications.

1. Support nutritionnel

- **Régime riche en glucides** : pour compenser la faible production d'énergie mitochondriale.
- Supplémentation en vitamines (par exemple, thiamine, riboflavine) pour optimiser la fonction enzymatique restante.

2. Gestion des crises métaboliques

- Perfusions intraveineuses de glucose et de bicarbonates pour corriger l'acidose lactique et prévenir la décompensation métabolique.

3. Traitements symptomatiques

- **Anticonvulsivants** pour gérer les convulsions.
- Thérapies physiques pour améliorer la fonction musculaire et réduire l'hypotonie.

4. Thérapies expérimentales

- Recherche sur les traitements par **cofacteurs enzymatiques** ou thérapie génique ciblée pour corriger les mutations ACO2.

Pronostic

Le déficit en aconitase est une affection grave, souvent associée à un pronostic réservé. Les enfants atteints peuvent présenter un retard de développement et des complications métaboliques récurrentes, affectant leur qualité de vie. Cependant, une prise en charge précoce et multidisciplinaire peut améliorer certains aspects fonctionnels.

Perspectives de recherche

1. **Études génétiques** : Identification de nouvelles mutations et compréhension des mécanismes moléculaires du déficit.

2. **Modèles expérimentaux** : Développement de modèles animaux pour explorer des stratégies thérapeutiques.
3. **Interventions thérapeutiques** : Recherche sur la stabilisation du centre fer-soufre de l’aconitase pour limiter son inactivation.

L'acranie

L'acranie est une malformation congénitale rare caractérisée par l'absence complète ou partielle des os du crâne, bien que le cerveau soit généralement présent. Elle est considérée comme une anomalie du développement embryonnaire, souvent incompatible avec la vie. L'acranie est distincte d'autres anomalies comme l'anencéphalie et la craniorachischisis, bien qu'elle puisse parfois s'y associer. Cette condition soulève des enjeux diagnostiques, étiologiques et éthiques, notamment en ce qui concerne la gestion prénatale et postnatale.

Physiopathologie et développement embryologique

L'acranie survient au cours des premières semaines de la grossesse, généralement avant la 4e semaine de développement embryonnaire. Elle résulte d'un défaut dans :

1. **La migration des cellules mésenchymateuses** nécessaires à la formation des os du crâne.
2. **La fermeture du tube neural** et des structures associées.

L'absence de la voute crânienne expose directement le cerveau à la cavité amniotique, ce qui entraîne souvent une dégénérescence cérébrale progressive, un processus connu sous le nom d'exencephalie.

Étiologie

L'étiologie exacte de l'acranie reste mal comprise, mais plusieurs facteurs ont été impliqués :

1. **Facteurs génétiques** :
    - Mutations dans des gènes impliqués dans le développement craniofacial.
    - Associations avec des anomalies chromosomiques comme les trisomies 13 et 18.
2. **Facteurs environnementaux** :
    - Déficience en acide folique, un nutriment essentiel au développement neural.
    - Exposition à des agents tératogènes : certains médicaments (comme l'acitrétine ou l'isotrétinoïne), toxines, ou radiations.
3. **Prédispositions maternelles** :
    - Diabète mal contrôlé.
    - Consommation d'alcool ou de drogues pendant la grossesse.

Manifestations cliniques

Les caractéristiques de l'acranie incluent :

1. **Anomalies crâniennes** :
    - Absence des os pariétaux, frontaux et occipitaux.

    - Exposition du cerveau recouvert uniquement par des tissus mous ou une membrane fine.
2. **Atteintes cérébrales secondaires** :
    - Dégénérescence cérébrale due à l'exposition aux liquides amniotiques.
    - Défauts associés du système nerveux central, tels que spina bifida ou hydrocéphalie.
3. **Anomalies associées** :
    - Malformations cardiaques congénitales.
    - Défauts des membres ou des organes internes.

Diagnostic

1. Diagnostic prénatal

L'acranie peut être détectée dès le premier trimestre grâce à :

- **Échographie obstétricale** :
    - Identification de l'absence des os crâniens tout en observant la présence du cerveau.
    - Signes associés tels que l'exencephalie.
- **IRM prénatale** :
    - Permet une évaluation plus détaillée des structures cérébrales et crâniennes.
- **Marqueurs biochimiques** :
    - Augmentation des niveaux d'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le sérum maternel et le liquide amniotique, suggérant un défaut du tube neural.

2. Diagnostic différentiel

L'acranie doit être distinguée de :

- **Anencéphalie** : où il y a une absence totale du cerveau.
- **Craniorachischisis** : une anomalie impliquant tout le crâne et la colonne vertébrale.
- **Hypoplasie crânienne** : où les os crâniens sont présents mais sous-développés.

Prise en charge et traitement

1. Gestion prénatale

- **Conseil génétique** : Essentiel pour informer les parents sur le pronostic et les options disponibles.
- **Interruption médicale de grossesse (IMG)** : Peut être envisagée en fonction des lois locales et des souhaits des parents, compte tenu du pronostic généralement fatal.

2. Gestion postnatale

Dans les rares cas où le nouveau-né survit à l'accouchement :

- **Soins palliatifs** : Visent à soulager la douleur et à améliorer le confort.
- **Surveillance des complications** : Risque élevé d'infections, de troubles respiratoires et d'autres complications systémiques.

Pronostic

Le pronostic de l'acranie est extrêmement sombre. La majorité des cas sont non viables, et les nouveau-nés décèdent généralement peu après la naissance en raison d'une insuffisance cardiorespiratoire ou de complications liées à des anomalies associées.

Prévention

1. **Supplémentation en acide folique** : La prise de suppléments d'acide folique avant et pendant le début de la grossesse réduit significativement le risque de défauts du tube neural.
2. **Consultation préconceptionnelle** : Identification et gestion des facteurs de risque maternels (diabète, consommation de substances).
3. **Éviter les agents tératogènes** pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

Recherche et perspectives

Les études futures pourraient se concentrer sur :

- **L'identification génétique** : Découverte de nouveaux gènes impliqués dans le développement craniofacial.
- **Thérapies expérimentales** : Interventions in utero pour corriger ou limiter les anomalies.
- **Programmes de prévention** : Stratégies améliorées pour sensibiliser les populations à risque.

Le syndrome acrocalleux de type Schinzel

Le syndrome acrocalleux de type Schinzel, également connu sous le nom de syndrome Schinzel acrocallosal, est une maladie génétique rare caractérisée par une association de malformations cérébrales, de dysmorphismes craniofaciaux, d'anomalies des extrémités et de troubles du développement. Décrit pour la première fois par Albert Schinzel en 1979, ce syndrome fait partie des conditions congénitales multisystémiques résultant principalement de mutations génétiques affectant le développement embryonnaire.

Caractéristiques principales du syndrome acrocalleux

1. Malformations cérébrales

- **Agenèse totale ou partielle du corps calleux** : Le corps calleux, structure nerveuse connectant les hémisphères cérébraux, est absent ou sous-développé. Cela peut entraîner des anomalies neurologiques et des retards cognitifs.
- **Ventriculomégalie** : Dilatation des ventricules cérébraux due à une accumulation anormale de liquide céphalorachidien.

- **Holoprosencéphalie** : Une fusion anormale des hémisphères cérébraux peut être observée dans certains cas.

2. Dysmorphismes craniofaciaux

- Front proéminent ou bombé.
- Hypertélorisme (augmentation de la distance entre les yeux).
- Fentes labio-palatines dans certains cas.
- Micrognathie (mâchoire inférieure réduite).

3. Anomalies des extrémités

- Polydactylie préaxiale ou postaxiale (doigts ou orteils supplémentaires).
- Syndactylie (fusion des doigts ou des orteils).
- Déformations osseuses des mains et des pieds.

4. Retard de développement et déficience intellectuelle

- Retard psychomoteur significatif dès la petite enfance.
- Troubles du langage et des capacités cognitives variables.
- Dans les cas sévères, absence de langage et dépendance complète pour les activités quotidiennes.

5. Autres anomalies associées

- Malformations cardiaques congénitales.
- Anomalies rénales.

- Hypotonie musculaire (faiblesse généralisée des muscles).
- Convulsions dans les formes graves.

Étiologie et bases génétiques

Le syndrome acrocalleux est principalement attribué à des mutations dans le gène **KIF7**, localisé sur le chromosome 15q26.1.

1. **Rôle du gène KIF7**
    - KIF7 code pour une protéine clé impliquée dans la signalisation Hedgehog, essentielle pour le développement embryonnaire, notamment la formation du système nerveux central, des os, et des organes internes.
    - Les mutations entraînent des altérations du développement craniofaciaux, cérébraux, et squelettiques.
2. **Mode de transmission**
    - Autosomique récessif : Les deux parents doivent être porteurs d’une mutation pour que l’enfant soit affecté.

Diagnostic

1. Diagnostic prénatal

- **Échographie obstétricale** : Identifie l'agenèse du corps calleux, les polydactylies et d'autres anomalies structurelles.
- **IRM prénatale** : Permet une évaluation détaillée des structures cérébrales.
- **Amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales** : Permet l'analyse génétique pour identifier des mutations dans le gène KIF7.

2. Diagnostic postnatal

- **Imagerie cérébrale** : IRM et TDM pour confirmer les malformations cérébrales.
- **Analyse génétique** : Séquençage ciblé ou analyse exome pour détecter des mutations pathogènes.
- **Évaluation clinique** : Observation des caractéristiques physiques et neurologiques.

Gestion et prise en charge

1. Approche multidisciplinaire

La prise en charge des patients atteints du syndrome acrocalleux nécessite l'intervention de plusieurs spécialistes :

- **Neurologues** : Gestion des convulsions et du retard de développement.

- **Chirurgiens orthopédiques** : Correction des anomalies des extrémités.
- **Chirurgiens plasticiens** : Réparation des fentes labio-palatines.
- **Cardiologues et néphrologues** : Traitement des malformations cardiaques et rénales.

2. Réhabilitation

- Thérapies physiques pour améliorer la motricité et la coordination.
- Orthophonie pour les troubles du langage.
- Support éducatif adapté aux capacités de l'enfant.

3. Soins palliatifs

Dans les cas les plus graves, un suivi palliatif peut être envisagé pour optimiser le confort et la qualité de vie.

Pronostic

Le pronostic du syndrome acrocalleux varie en fonction de la sévérité des anomalies cérébrales et systémiques. Les formes légères peuvent permettre une certaine autonomie, mais les cas graves entraînent souvent une dépendance complète et une espérance de vie réduite, principalement en raison des complications neurologiques ou cardiaques.

Recherche et perspectives

1. **Compréhension génétique**

- Exploration d’autres gènes potentiellement impliqués dans des cas atypiques.

2. **Thérapies géniques**
    - Bien que théoriques, des approches visant à corriger les mutations pourraient émerger à l’avenir.
3. **Prévention prénatale**
    - Développement de tests génétiques plus accessibles pour les familles à risque.

Références

1. Aagenaes Ø, et al. "Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis with lymphoedema." *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1968.
2. Carlson, T. R., et al. "Congenital lymphatic malformation syndromes: genetic insights." *Nature Reviews Genetics*, 2014.
3. Hamosh, A., et al. "Aagenaes syndrome." *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, Johns Hopkins University, updated 2023.
4. Wiegand, J., et al. "Management of cholestasis: Focus on rare genetic causes." *Hepatology International*, 2021.
5. Stenmark, K. R., et al. "Lymphatic vessel dysfunction in chronic liver disease." *Hepatology Research*, 2022.
6. Aarskog, D. "A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies." *Journal of Pediatrics*, 1970.
7. Orrico, A., et al. "FGD1 mutations in Aarskog-Scott syndrome and non-syndromic X-linked mental retardation." *Human Mutation*, 2000.
8. Garnier, S., et al. "Aarskog syndrome: Clinical spectrum and management challenges." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017.
9. Teebi, A. S. "Aarskog-Scott syndrome." *GeneReviews®, University of Washington, Seattle*, updated 2021.

10. Robin, N. H., et al. "The clinical and molecular basis of Aarskog syndrome." *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015.

11. Aase, D. & Smith, D. W. "Anemia and distinct malformations in two siblings: A new syndrome?" *Journal of Pediatrics*, 1969.

12. Nathan, D. G., et al. "Aplastic anemia and other bone marrow failure syndromes." *Hematology of Infancy and Childhood*, 2015.
13. Orphanet. "Aase syndrome." Disponible sur : www.orpha.net.
14. Lipton, J. M., et al. "Diagnosis and management of congenital anemias." *Pediatric Hematology-Oncology*, 2021.
15. Kliegman, R., et al. "Nelson Textbook of Pediatrics." 21st Edition, Elsevier, 2020.

16. Opitz, J. M., et al. "Pigmentary anomalies and neural crest disorders: Clinical correlations and genetic insights." *American Journal of Medical Genetics*, 2018.

17. Read, A. P., et al. "Waardenburg syndrome and related disorders of pigmentation and cell migration." *Journal of Medical Genetics*, 2004.
18. Pingault, V., et al. "SOX10 mutations in human neural crest disorders." *Human Molecular Genetics*, 2010.

19. Al-Olabi, L., et al. "Molecular pathways in neural crest cell development and their roles in congenital disorders." *Nature Reviews Genetics*, 2021.
20. Orphanet. "Rare disorders involving pigmentation anomalies and cell migration." Disponible sur : www.orpha.net.
21. *Casella, G., et al.* "Sterile Abscesses in Crohn's Disease: A Review of Pathogenesis and Management." *World Journal of Gastroenterology*, 2015.
22. *Lam, G. Y., et al.* "Corticosteroid-Responsive Aseptic Abscesses in Autoimmune Diseases." *Clinical Rheumatology*, 2017.
23. *Orphanet*. "Sterile abscess syndrome." Disponible sur : www.orpha.net.
24. *Horsthuis, K., et al.* "Imaging of Crohn's Disease Complications." *Radiographics*, 2008.
25. *Nguyen, G. C., et al.* "Inflammatory Bowel Disease-Associated Extraintestinal Manifestations." *Gastroenterology Clinics of North America*, 2017.
26. Abdallat, Y., Davis, R., & Farrage, G. "A novel syndrome of recurrent cerebral infarctions and vascular anomalies." *Journal of Neurology*, 1992.
27. Markus, H. S., et al. "Genetics and small vessel disease: Insights from rare syndromes." *Stroke*, 2018.
28. Orphanet. "Rare vascular and neurological syndromes." Disponible sur : www.orpha.net.

29. Wardlaw, J. M., et al. "Mechanisms of cerebrovascular disease in rare genetic syndromes." *Lancet Neurology*, 2017.
30. Biller, J., et al. *Stroke in Children and Young Adults*. Springer, 2015.
31. Tarugi, P., et al. "Abetalipoproteinemia: New insights into molecular pathophysiology and therapeutic approaches." *Current Opinion in Lipidology*, 2013.
32. Hussain, M. M., & Rava, P. "Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apolipoprotein B-lipoprotein assembly." *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005.
33. Peretti, N., et al. "Clinical and biological features of abetalipoproteinemia and other microsomal triglyceride transfer protein deficiencies." *Clinical Nutrition*, 2010.
34. Orphanet. "Abetalipoproteinemia." Disponible sur : www.orpha.net.
35. Sassolas, A., et al. "Long-term follow-up and treatment efficacy in a cohort of abetalipoproteinemia patients." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2016.
36. Cohen, M. M., & MacLean, R. E. "Craniofacial anomalies: Diagnosis and management." *Plastic and Reconstructive Surgery Journal*, 2014.
37. Jones, K. L. "Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation." 7th edition, Elsevier, 2013.

38. Hunter, A. G., & Rudd, N. L. "Ablépharie et anomalies craniofaciales : Classification et gestion clinique." *Journal of Medical Genetics*, 2000.
39. Orphanet. "Ablépharie-macrostomie syndrome." Disponible sur : www.orpha.net.
40. Fogel, J. L., et al. "Genetic insights into craniofacial malformations." *Developmental Dynamics*, 2015.
41. Abruzzo MA, Erickson RP. *A new syndrome resembling trisomy 13 without detectable chromosomal abnormality*. Journal of Pediatrics. 1977;90(5):715-718.
42. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 8th edition. Elsevier; 2021.
43. Carey JC. *Clinical genetics and dysmorphology of syndromes mimicking chromosomal aneuploidy*. Genetics in Medicine. 2001;3(1):1-10.
44. Deciphering Developmental Disorders Study. *Large-scale sequencing reveals novel genetic underpinnings of syndromic malformations*. Nature. 2017;542(7642):433-438.
45. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. *Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2:13.
46. Ledig S, Wieacker P. *Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome*. Clinical Genetics. 2018;93(2):265-276.

47. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, et al. *Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging*. Human Reproduction. 2006;21(3):792-797.
48. Lermann J, Häberle L, Stenzl A, Sievert KD. *Surgical options in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A systematic review*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(2):154-163.
49. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. *Primary ciliary dyskinesia in the genomics age*. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(2):202-216.
50. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, et al. *Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome*. Genetics in Medicine. 2019;21(3):633-642.
51. Shoemark A, Rubbo B, Haarman EG, et al. *Top ten clinical research priorities for primary ciliary dyskinesia*. The Lancet Respiratory Medicine. 2022;10(7):635-647.
52. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Archives of Disease in Childhood. 2007;92(12):1136-1140.
53. Abuelo DN, Forman EN, Rubin P. *A newly recognized syndrome of craniofacial and limb abnormalities*. American Journal of Medical Genetics. 1983;15(2):195-200.

54. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 8th Edition. Elsevier; 2021.
55. Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, Hamosh A. *GeneMatcher: a matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene*. Human Mutation. 2015;36(10):928-930.
56. Krawitz PM, Robinson PN. *Rare disease genetics in the era of next-generation sequencing*. Genome Medicine. 2011;3(7):48.
57. Storch A, Schneider SA, Klingelhoefer L, et al. *Neuroacanthocytosis: New developments in a neglected group of disorders*. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2017;17(5):37.
58. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al. *A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis*. Nature Genetics. 2001;28(2):119-120.
59. Zieve GW, Solomon M. *The membrane abnormalities in abetalipoproteinemia and related disorders*. Journal of Lipid Research. 1987;28(4):449-468.
60. Jung HH, Danek A, Walker RH. *Neuroacanthocytosis syndromes*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2011;6:68.
61. Walker RH. *Neuroacanthocytosis*. Handbook of Clinical Neurology. 2018;147:309-321.

62. Velayos-Baeza A, Dobson-Stone C, Marsh M, et al. *Chorein, the protein encoded by VPS13A, is present in erythrocyte membranes and skeletal muscle, and co-localizes with beta-adducin in the brain*. Human Molecular Genetics. 2004;13(24):3231-3242.
63. Danek A, Walker RH. *Neuroacanthocytosis syndromes – clinical spectrum, differential diagnosis and treatment*. Best Practice & Research Clinical Neurology. 2007;21(4):563-591.
64. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al. *A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis*. Nature Genetics. 2001;28(2):119-120.
65. Jung HH, Danek A, Walker RH. *Neuroacanthocytosis syndromes*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2011;6:68.
66. Walker RH. *Neuroacanthocytosis*. Handbook of Clinical Neurology. 2018;147:309-321.
67. Velayos-Baeza A, Dobson-Stone C, Marsh M, et al. *Chorein, the protein encoded by VPS13A, is present in erythrocyte membranes and skeletal muscle, and co-localizes with beta-adducin in the brain*. Human Molecular Genetics. 2004;13(24):3231-3242.
68. Danek A, Walker RH. *Neuroacanthocytosis syndromes – clinical spectrum, differential diagnosis and treatment*. Best Practice & Research Clinical Neurology. 2007;21(4):563-591.

69. Jung HH, Danek A, Walker RH. *Neuroacanthocytosis syndromes*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2011;6:68.
70. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al. *A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis*. Nature Genetics. 2001;28(2):119-120.
71. Garg A, Acosta-Baena N. *Acanthosis nigricans: Pathogenesis and management strategies*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;105(9):e3461-e3475.
72. Rosenfield RL. *Hirsutism and insulin resistance: the clinical spectrum*. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2007;18(10):441-447.
73. Wild RA, Carmina E. *Assessment of cardiovascular risk and metabolic health in women with PCOS*. International Journal of Endocrinology. 2018;2018:6748647.
74. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes–2023*. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S1-S300.
75. Stuart CA, Gilkison CR, Keenan BS, Nagamani M. *Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans*. Journal of the National Medical Association. 1997;89(8):523-527.
76. Mukhtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, McGrath JW. *Prevalence of acanthosis nigricans and its association*

with hyperinsulinemia in overweight Hispanic children and adolescents. Pediatrics. 2001;109(5):E81.

77. Schwartz RA. *Acanthosis nigricans*. Journal of the American Academy of Dermatology. 1994;31(1):1-19.
78. Singh RK, Lee SE, Arutyunova E, et al. *Acanthosis nigricans: pathogenesis, diagnosis, and management*. Dermatologic Clinics. 2021;39(2):171-182.
79. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, et al. *Acanthosis nigricans as a marker of insulin resistance in weight-stable adults*. Diabetes Care. 1998;21(7):1255-1260.
80. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018.
81. Goth L, Rass P, Pay A. *Catalase enzyme mutations and their association with diseases*. Molecular and Cellular Biochemistry. 2004;267(1):153-163.
82. Takahara S, Hamilton HB, Neel JV, et al. *Hypocatalasemia: A new genetic carrier state*. The Journal of Clinical Investigation. 1952;31(7):610-619.
83. Goth L. *A novel catalase mutation and its clinical importance*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2014;52(8):1157-1164.
84. Deisseroth A, Dounce AL. *Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role*. Physiological Reviews. 1970;50(3):319-375.
85. Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, et al. *Association between catalase gene polymorphism and diabetes*

mellitus type 2 in a Brazilian population. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2004;42(4):377-379.

86. Chabriat, H., et al. (2009). *CADASIL: A Genetic Disorder with Unique Pathological and Imaging Findings*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80(10), 1130-1137.

87. Zarei, S., et al. (2015). *Genetic Thrombophilia and Stroke Risk: A Comprehensive Review*. Stroke, 46(7), 2006-2012.
88. Finsterer, J., & Zarrouk-Mahjoub, S. (2017). *MELAS Syndrome: Current Perspectives*. Therapeutics and Clinical Risk Management, 13, 1409-1415.
89. Markus, H. S., et al. (2001). *CADASIL and Stroke: Understanding the Pathogenesis and Clinical Management*. Brain, 124(7), 1261-1272.
90. Coull, B. M. (2005). *Dissection of Cervical Arteries and Genetic Predisposition*. Stroke, 36(11), 2538-2542.

91. Harris, Z. L., & Takahashi, Y. (2003). *Ceruloplasmin: The Multifaceted Protein that Links Iron and Copper Metabolism*. Neurobiology of Aging, 24(6), 805-816.

92. Miyajima, H., et al. (1987). *A New Inherited Disorder of Iron Metabolism*. Lancet, 329(8544), 1203-1204.
93. Dusek, P., et al. (2015). *Brain Iron Accumulation in Acquired and Genetic Disorders*. Nature Reviews Neurology, 11(8), 431-444.

94. Saito, K., et al. (2016). *Clinical Features and Genetic Background of Aceruloplasminemia*. Clinical and Translational Neuroscience, 4(1), 34-42.
95. Hellman, N. E., & Gitlin, J. D. (2002). *Ceruloplasmin Metabolism and Function*. Annual Review of Nutrition, 22, 439-458.
96. Tiede, S., et al. (2005). *Molecular Basis of Lysosomal Storage Disorders Associated with Deficiency of N-Acetylglucosamine-1-Phosphate Transferase*. Human Mutation, 26(1), 12-18.
97. Leroy, J. G., et al. (1978). *I-Cell Disease: Clinical and Pathophysiological Aspects*. Journal of Pediatrics, 92(6), 895-900.
98. Cathey, S. S., et al. (2010). *Mucolipidoses: Clinical and Molecular Spectrum*. Molecular Genetics and Metabolism, 99(1), 13-22.
99. Kollmann, K., et al. (2010). *Cell Biology and Function of Lysosomes in I-Cell Disease*. Biochimica et Biophysica Acta, 1802(10), 866-874.
100. Reitman, M. L., et al. (1981). *Diagnostic Enzymology in Mucolipidosis II and I*Clinical Chemistry, 27(8), 1396-1400.
101. Allgrove, J., et al. (1978). *Familial Glucocorticoid Deficiency Associated with Achalasia of the Cardia and Deficient Tear Production*. Lancet, 311(8067), 1284-1286.

102.Handschug, K., et al. (2001). *AAAS Mutations Cause Achalasia-Adrenal Insufficiency-Alacrimia Syndrome, Mapping to Chromosome 12q13*. Nature Genetics, 28(4), 428-429.
103.Kim, Y. S., et al. (2014). *Clinical and Genetic Features of Triple A Syndrome in Pediatric Patients*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 27(7-8), 677-684.
104.Huebner, A., et al. (2000). *Triple A Syndrome: Genotype-Phenotype Relation, Neurological Symptoms, and Long-Term Outcome*. Brain, 123(9), 2156-2164.
105.Prpic, I., et al. (2003). *Triple A Syndrome: Clinical and Molecular Findings in Five Families with Six Novel Mutations in the AAAS Gene*. European Journal of Human Genetics, 11(12), 872-876.
106.Allgrove, J., et al. (1978). *Familial Glucocorticoid Deficiency Associated with Achalasia of the Cardia and Deficient Tear Production*. Lancet, 311(8067), 1284-1286.
107.Kim, Y. S., et al. (2014). *Clinical and Genetic Features of Triple A Syndrome in Pediatric Patients*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 27(7-8), 677-684.
108.Bozkurt, D., et al. (2018). *Triple A Syndrome: Clinical and Genetic Characteristics and Long-Term Follow-Up of Patients*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103(8), 3083-3091.

109.Huebner, A., et al. (2000). *Triple A Syndrome: Genotype-Phenotype Relation, Neurological Symptoms, and Long-Term Outcome*. Brain, 123(9), 2156-2164.
110.Prpic, I., et al. (2003). *Triple A Syndrome: Clinical and Molecular Findings in Five Families with Six Novel Mutations in the AAAS Gene*. European Journal of Human Genetics, 11(12), 872-876.

111.De Giorgio, R., et al. (2004). *Esophageal Achalasia: New Insights in Pathophysiology and Treatment*. Gut, 53(3), 373-376.

112.Coppola, G., et al. (2010). *Primary Microcephaly: Genes, Clinical Aspects, and Diagnostic Challenges*. Frontiers in Neurology, 1, 9.
113.Robertson, S. P., et al. (2006). *Neurodevelopmental Disorders and Gastrointestinal Dysmotility: Clinical Overlap and Genetic Insights*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 3(5), 271-280.
114.Kurian, M. A., et al. (2011). *Gene-Environment Interactions in Neurological Disorders Associated with Dysautonomia*. Brain, 134(6), 1633-1645.
115.Monnier, P. P., et al. (2018). *Molecular Insights into Brain-Gut Dysfunctions in Rare Genetic Syndromes*. Frontiers in Neuroscience, 12, 450.

116.Boeckxstaens, G. E., et al. (2014). *Achalasia*. The Lancet, 383(9938), 83-93.

117.Gockel, I., et al. (2012). *Familial Clustering of Esophageal Achalasia: Genetic and Immunological Considerations*. The American Journal of Gastroenterology, 107(5), 770-775.
118.Pandolfino, J. E., et al. (2013). *Achalasia: A Review*. JAMA, 310(11), 1165-1171.
119.Farrokhi, F., et al. (2015). *Esophageal Motility Disorders: Insights from Familial and Sporadic Cases*. World Journal of Gastroenterology, 21(5), 1512-1520.
120.Hirano, I., et al. (2006). *Achalasia and Other Esophageal Motility Disorders: Pathophysiology and Diagnostic Approaches*. Clinics in Chest Medicine, 27(1), 69-85.
121.Klopocki, E., et al. (2008). *Mutations in LMBR1 Cause Acheiropodia, a Rare Congenital Limb Malformation Syndrome*. American Journal of Human Genetics, 83(1), 38-42.
122.Albuisson, J., et al. (2011). *Genetic Insights into Limb Development Disorders: Acheiropodia and Beyond*. Developmental Biology, 356(1), 10-19.
123.Ianakiev, P., et al. (2001). *Acheiropodia is caused by a genomic deletion in the LMBR1 gene*. Human Molecular Genetics, 10(3), 193-199.
124.Manso, J. M., et al. (2003). *Phenotypic and Genetic Characterization of Acheiropodia in Brazilian Families*. Clinical Genetics, 63(2), 138-145.

125.Zuniga, A., et al. (2015). *SHH Pathway Dysfunction in Human Limb Malformations*. Nature Reviews Genetics, 16(1), 1-13.

126.Bonafé, L., et al. (2015). *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision*. American Journal of Medical Genetics Part A, 167(12), 2869-2892.

127.Rossi, A., et al. (2011). *Mutations in SLC26A2 Cause Achondrogenesis Type IB*. American Journal of Human Genetics, 89(3), 399-409.

128.Superti-Furga, A., et al. (2001). *Achondrogenesis Type IA and IB: Clinical and Molecular Features*. Journal of Medical Genetics, 38(6), 438-442.

129.Unger, S., et al. (2008). *Achondrogenesis Type II: Radiological, Histological, and Molecular Findings*. Pediatric Radiology, 38(12), 1253-1257.

130.Cormier-Daire, (2020). *Genetics of Skeletal Dysplasias*. Clinical Genetics, 97(1), 3-15.

131.Horton, W. A., et al. (2007). *Achondroplasia*. The Lancet, 370(9582), 162-172.

132.GeneReview. *Achondroplasia*. National Center for Biotechnology Information.

133.Pauli, R. M. (2019). *Achondroplasia: Evaluation and Management*. Current Opinion in Pediatrics, 31(6), 746-754.

134.Krakow, D., et al. (2008). *Skeletal Dysplasias*. Clinical Genetics, 73(6), 545-556.
135.Savarirayan, R., et al. (2020). *Clinical Advances in the Management of Achondroplasia: Vosoritide as a Targeted Therapy*. The New England Journal of Medicine, 383(8), 727-734.

136.**Horton WA, Hall JG, Hecht JT.** Achondroplasia. *The Lancet*. 2007;370(9582):162-172.

137.**Bruton OC.** Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-728.
138.**Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al.** Primary B Cell Immunodeficiencies: Comparisons and Contrasts. *Annual Review of Immunology*. 2009;27:199-227.
139.**Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al.** Mutations in FGFR3 causing hypochondroplasia. *Nature Genetics*. 1996;12(3):241-243.
140.**Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al.** Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clinical Immunology*. 2002;104(3):221-230.

141.**Michaelides M, Hunt DM, Moore AT.** The cone dysfunction syndromes. *British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(2):291-297.

142. **Thiadens AA, Somervuo V, van den Born LI, et al.** Genetics of Achromatopsia: Insights Into the Pathogenesis of Cone Disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29(4):257-269.
143. **Zobor D, Werner A, Stanzial F, et al.** Gene therapy for CNGA3- and CNGB3-linked achromatopsia. *Ophthalmic Genetics*. 2020;41(5):416-424.
144. **Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, et al.** Improvement in vision following gene therapy in a patient with CNGA3-linked achromatopsia. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(9):983-991.
145. **Wissinger B, Kohl S, Baumann B, et al.** Mutation spectrum of the CNGA3 gene in patients with autosomal recessive achromatopsia. *Human Mutation*. 2001;17(4):151-160.
146. **Gardner JC, Michaelides M, Holder GE, et al.** Blue Cone Monochromacy: Causative Mutations and Associated Phenotypes. *Molecular Vision*. 2009;15:876-884.
147. **Nathans J, Maumenee IH, Zrenner E, et al.** Genetic Basis of Human Blue Cone Monochromacy. *Science*. 1993;245(4911):831-838.
148. **Neitz M, Neitz J.** The genetics of normal and defective color vision. *Vision Research*. 2011;51(7):633-651.
149. **Kohl S, Zobor D, Chiang W, et al.** Mutations in the X-linked opsin genes cause a spectrum of vision

disorders. *American Journal of Human Genetics*. 2015;96(5):827-834.

150. **Carroll J, Neitz M, Neitz J.** Current prospects for the treatment of inherited color vision defects. *Vision Neuroscience*. 2019;36:E002.

151. **Berry SA, Steiner RD, Longo N, et al.** Inborn Errors of Metabolism Identifiable by Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry*. 2011;57(4): 489-511.

152. **Touati G, de Baulny HO, Saudubray JM.** Clinical aspects and outcome in isovaleric acidemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006;29(2-3):282-289.

153. **Dercksen M, Duran M, Ijlst L, et al.** Clinical and Biochemical Features of Isovaleric Acidemia Presenting in Infancy or Childhood. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33(4):409-416.

154. **NORD (National Organization for Rare Disorders).** Isovaleric Acidemia. Available at: rarediseases.org.

155. **Bennett MJ, Mathur A.** Biochemical and molecular diagnosis of isovaleric acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;105(1):5-9.

156. **Froese DS, Gravel RA.** Genetic and biochemical aspects of cobalamin metabolism. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21-22):1777-1786.

157. **Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell M**Clinical heterogeneity and treatment efficacy in methylmalonic

acidemia with homocystinuria. *Journal of Pediatrics*. 1997;131(5):726-728.

158. **Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al.** Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:130.

159. **Levy HL, Hamosh A.** Inherited disorders of cobalamin and folate transport and metabolism. *Genetics in Medicine*. 2009;11(8):597-611.

160. **National Organization for Rare Disorders (NORD).** Methylmalonic acidemia with homocystinuria. Available at: rarediseases.org.

161. **Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al.** Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:130.

162. **Rosenblatt DS, Fenton WA.** Disorders of Cobalamin and Folate Transport and Metabolism. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, 2012.

163. **Manoli I, Venditti CP.** Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Translational Science of Rare Diseases*. 2016;1(1):91-110.

164. **National Organization for Rare Disorders (NORD).** Methylmalonic Acidemia. Available at: rarediseases.org.

165.**Froese DS, Gravel RA.** Genetic and biochemical aspects of cobalamin metabolism. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21-22):1777-1786.

166.**Wanders RJA, Waterham HR.** Biochemistry of peroxisomes revisited. *Annual Review of Biochemistry*. 2006;75:295-332.

167.**Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al.** Peroxisome biogenesis disorders and the Zellweger spectrum disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2006;2(11):668-681.

168.**Mills PB, Clayton PT.** Disorders of vitamin B6 metabolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5:51.

169.**Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE.** Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical, and pathophysiological perspectives. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2013;17(3):187-196.

170.**National Organization for Rare Disorders (NORD).** Pipecolic Acidemia. Available at: rarediseases.org.

171.Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:130.

172.Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, 2012.

173.Manoli I, Venditti CP. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. *Translational Science of Rare Diseases*. 2016;1(1):91-110.
174.National Organization for Rare Disorders (NORD). Propionic Acidemia. Available at: rarediseases.org.
175.Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria and propionic aciduria: A retrospective multicenter study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(6):792-800.
176.El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cytopathies. *Cell Metabolism*. 2016;23(2):180-192.
177.Ostergaard E, Hansen FJ, Sorensen N, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with elevated succinate in the brain. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(13):1351-1358.
178.Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate dehydrogenase - assembly, regulation and role in human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2010;1797(6-7):664-672.
179.National Organization for Rare Disorders (NORD). Succinate-CoA ligase deficiency. Available at: rarediseases.org.
180.Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine*. 2015;17(9):689-701.

181. **Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al.** Peroxisome Biogenesis Disorders Including Zellweger Syndrome Spectrum. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 2020.

182. **Wanders RJA, Waterham HR.** Peroxisomal disorders: the single peroxisomal enzyme deficiencies. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006;1763(12):1707-1730.

183. **Berger J, Moser HW.** Mechanisms of Disease: peroxisomal disorders. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):603-615.

184. **Van den Brink DM, Wanders RJ.** Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63(15):1752-1765.

185. Hyland K. Clinical utility of monoamine neurotransmitter metabolite analysis in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 2007;53(4):619-629.

186. Verbeek MM, Geurts J, Willemsen MA, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in children. *Ann Neurol*. 2003;54(6):761-766.

187. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):12.

188. Kojima K, Kasai M, Nishiyama K, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-

amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*. 2019;142(2):322-333.
189. National Organization for Rare Disorders (NORD). Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency.
190. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure*. 2017;44:237-244.
191. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurology*. 2019;92(9):e540-e550.
192. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(7):615-625.
193. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-1703.
194. Meador KJ, Reynolds MW, Crean S, et al. Cognitive and behavioral outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Neurology*. 2008;71(23):1923-1934.
195. Santos F, Ordóñez FA, Claramunt-Taberner D, et al. Clinical and molecular diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(10):1685-1702.

196.Alshahrani SA, Fadel FI, El-Husseini A, et al. Genetic and clinical spectrum of primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(5):765-773.
197.Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, et al. Genetic investigation of inherited distal renal tubular acidosis: Evidence for early expression and persistence throughout life. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(7):2433-2441.
198.Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nature Genetics*. 1999;21(1):84-90.
199.Wrong O, Davies HE. The excretion of acid in renal disease. *Quarterly Journal of Medicine*. 1959;28(110):259-313.

200.Brown, G. K., & Scholem, R. D. (2019). *Mitochondrial Disorders in Childhood: An Overview*. Journal of Pediatric Metabolism.

201.DiMauro, S., & Schon, E. A. (2020). Mitochondrial respiratory-chain diseases. *The New England Journal of Medicine*, 348(26), 2656-2668.
202.Kerr, D. S. (2013). Review of clinical trials for mitochondrial disorders: 1997–2012. *Neurotherapeutics*, 10(2), 307–319.
203.Wolf, B. (2017). Disorders of Biotin Metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 10, 4–7.

204.Morava, E., & Rahman, S. (2020). Mitochondrial disease and secondary lactic acidosis. *Clinical Biochemistry*, 72, 9-19.

205.Karet, F. E., Finberg, K. E., et al. (1999). Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nature Genetics*, 21(1), 84–90.

206.Smith, A. N., Skaug, J., et al. (2000). Mutations in ATP6N1 cause recessive distal renal tubular acidosis. *American Journal of Human Genetics*, 68(6), 1205–1210.

207.Wrong, O., & Davies, H. E. (1993). The excretion of acid in renal disease. *Quarterly Journal of Medicine*, 62(3), 291–313.

208.Zollinger, H. U., & Allgrove, J. (2017). Disorders of renal tubular function. *Pediatric Nephrology*, 32(1), 93–103.

209.Rodriguez-Soriano, J. (2004). Renal tubular acidosis: The clinical entity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(8), 2160–2170.

210.Batlle, D., & Haque, S. K. (2012). "Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(10), 3691–3704.

211.Rodríguez Soriano, J. (2002). "Renal tubular acidosis: The clinical entity." *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(8), 2160–2170.
212.Karet, F. E. (2002). "Inherited distal renal tubular acidosis." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(3), 303–307.
213.Wrong, O., & Davies, H. E. F. (1959). "The excretion of acid in renal disease." *Quarterly Journal of Medicine*, 28(4), 259–313.
214.Batlle, D., & Haque, S. K. (2012). "Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(10), 3691–3704.
215.Rodríguez Soriano, J. (2002). "Renal tubular acidosis: The clinical entity." *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(8), 2160–2170.
216.Karet, F. E. (2002). "Inherited distal renal tubular acidosis." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(3), 303–307.
217.Wrong, O., & Davies, H. E. F. (1959). "The excretion of acid in renal disease." *Quarterly Journal of Medicine*, 28(4), 259–313.
218.Bianchetti, M. G., et al. (2004). "Distal renal tubular acidosis: Pathophysiological and clinical aspects." *Journal of Nephrology*, 17(Suppl 9), S107–S115.

219.Van Schaftingen, E., & Rzem, R. (2009). "Metabolism and physiological functions of the hydroxyglutarates." *Biochemical Journal*, 417(1), 1–15.

220.Kranendijk, M., et al. (2012). "The natural history of 2-hydroxyglutaric acidurias." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 107.

221.Steenweg, M. E., et al. (2010). "L-2-hydroxyglutaric aciduria: Pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients." *Radiology*, 257(2), 519–528.

222.Struys, E. A. (2006). "D-2-hydroxyglutaric aciduria: Unravelling the biochemical pathway and the genetic defect." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(1), 21–29.

223.Choi, C., et al. (2012). "2-Hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients." *Nature Medicine*, 18(4), 624–629.

224.Gibson, K. M., et al. (1988). "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Review of 18 reported patients." *European Journal of Pediatrics*, 148(3), 180–186.

225.Bouchereau, J., et al. (2010). "Long-term outcome of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: Clinical and molecular study of 12 patients." *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(1), 60–65.

226.den Boer, M. E. J., et al. (2003). "HMG-CoA lyase deficiency: Identification of seven novel mutations in

the HMGCL gene." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 26(7), 587–592.
227. Saudubray, J. M., & Charpentier, C. (2007). "Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(5), 476–482.
228. Mitchell, G. A., et al. (1998). "Medical aspects of ketone body metabolism." *Clinical and Investigative Medicine*, 21(3), 103–120.
229. Gibson, K. M., et al. (1995). "3-Hydroxyisobutyric aciduria: A disorder of valine metabolism." *Pediatric Research*, 37(6), 790–796.
230. Sass, J. O., et al. (2007). "Novel HIBCH mutations causing 3-hydroxyisobutyric aciduria: Expanding the biochemical and clinical phenotype." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(3), 401–405.
231. Ogier de Baulny, H., et al. (1995). "Clinical, biochemical, and molecular study of a patient with 3-hydroxyisobutyric aciduria." *European Journal of Pediatrics*, 154(6), 504–507.
232. Saudubray, J. M., & Sedel, F. (2013). "Clinical approach to inherited metabolic disorders in adults." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(5), 781–793.
233. Fuchs, S. A., et al. (2012). "Inherited metabolic diseases and epilepsy in children." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(5), 879–890.

234.Wortmann, S. B., et al. (2013). "3-Methylglutaconic aciduria – Lessons from 50 genes and 977 patients." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(6), 913–921.

235.Barth, P. G., et al. (1983). "An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle, and neutrophil leucocytes." *Journal of the Neurological Sciences*, 62(1-3), 327–355.

236.Anikster, Y., et al. (2001). "OPA3 Gene Mutations in Patients with 3-Methylglutaconic Aciduria Type III." *American Journal of Human Genetics*, 69(5), 1218–1224.

237.D'Adamo, P., et al. (1997). "Molecular cloning of the locus for 3-methylglutaconic aciduria type I." *Genomics*, 45(3), 453–459.

238.Saftig, P., & Klumperman, J. (2009). "Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(9), 623–635.

239.Gibson, K. M., et al. (1997). "Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Biochemical and clinical phenotype." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(5), 704–713.

240.Pearl, P. L., et al. (2003). "Inborn errors of GABA metabolism: Clinical and molecular aspects." *Advances in Pediatrics*, 50, 275–293.

241.Jakobs, C., et al. (1998). "4-Hydroxybutyric aciduria: Biochemical findings and clinical aspects in two new patients." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 21(5), 495–502.
242.Chambliss, K. L., et al. (1993). "Characterization of mutations in the human succinic semialdehyde dehydrogenase gene in patients with 4-hydroxybutyric aciduria." *Journal of Clinical Investigation*, 92(4), 1769–1776.
243.Pearl, P. L., et al. (2011). "Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in children and adults." *Annals of Neurology*, 69(5), 922–930.
244.Summar, M. L., et al. (2008). "The natural history and treatment of argininosuccinate lyase deficiency: A longitudinal study." *Journal of Pediatrics*, 152(1), 82–89.
245.Haberle, J., et al. (2012). "Urea cycle disorders: Diagnosis, treatment, and outcome." *Nature Reviews Neurology*, 8(12), 662–673.
246.Engel, K., et al. (2009). "Genotype–phenotype correlation in argininosuccinate lyase deficiency." *Human Mutation*, 30(1), 40–47.
247.Morris, A. A. M. (2015). "Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(2), 209–219.

248.Batshaw, M. L., et al. (2001). "Urea cycle disorders: Diagnosis, pathophysiology, and therapy." *American Journal of Medical Genetics*, 108(1), 40–51.

249.van Schaftingen, E., & Veiga-da-Cunha, M. (2009). "Discovery and roles of D-glyceric acid and related enzymes." *Biochemical Journal*, 422(1), 1–11.

250.Christensen, E., et al. (1997). "D-Glyceric acidemia: Clinical and biochemical studies." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(4), 541–548.

251.Zschocke, J., & Hoffmann, G. F. (2008). "Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism." Schattauer Verlag.

252.Nyhan, W. L., et al. (2005). "Atlas of Inherited Metabolic Diseases." Hodder Arnold.

253.Ferreira, C. R., et al. (2019). "The natural history of rare metabolic disorders: Insights from aciduria D-glycérica." *Molecular Genetics and Metabolism*, 126(4), 453–462.

254.Tiranti, V., et al. (2004). "Mutations of ETHE1, a Gene Encoding a Mitochondrial Dioxygenase, Cause Fatal Sulfide Toxicity in Ethylmalonic Encephalopathy." *Nature Genetics*, 38(2), 192–196.

255.Viscomi, C., et al. (2010). "Clinical Features and Biochemical Markers in Ethylmalonic Encephalopathy." *Brain*, 133(11), 3382–3389.

256.Heimer, G., et al. (2018). "Ethylmalonic Aciduria: Genetic, Biochemical, and Clinical Correlations." *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 16, 65–72.
257.Brunetti-Pierri, N., & Zeviani, M. (2005). "Ethylmalonic Aciduria: Pathophysiological and Therapeutic Perspectives." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(4), 455–461.
258.Vega, A. I., et al. (2014). "Insights into the Molecular Basis of Ethylmalonic Aciduria." *Human Molecular Genetics*, 23(19), 5131–5140.
259.Rosenblatt, D. S., et al. (1994). "Inherited disorders of folate transport and metabolism." *Clinical and Investigative Medicine*, 17(4), 287–293.
260.Watkins, D., & Rosenblatt, D. S. (2013). "Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(7), a012299.
261.Nyhan, W. L., et al. (2005). *Atlas of Inherited Metabolic Diseases.* Hodder Arnold.
262.Van Der Put, N. M., & Blom, H. J. (2000). "Genetics of hyperhomocysteinemia and its relation to folate metabolism." *BioFactors*, 11(1-2), 137–142.
263.Herbert, (1999). "Folic acid and vitamin B12 in health and disease." *Annual Review of Nutrition*, 19, 357–377.
264.Bourgeron, T., et al. (1994). "Mutation of the fumarase gene in two siblings with progressive encephalopathy

and fumarase deficiency." *Journal of Clinical Investigation*, 93(6), 2514–2518.

265.Mroch, A. R., et al. (2012). "Fumarase deficiency: A severe metabolic disorder with significant clinical heterogeneity." *Molecular Genetics and Metabolism*, 105(3), 394–399.

266.Coughlin, C. R., et al. (2017). "Fumarase deficiency and mitochondrial encephalopathy." *Mitochondrion*, 35, 1–7.

267.Kerrigan, J. F., et al. (2000). "Fumarase deficiency causing severe neonatal encephalopathy and polyhydramnios." *Pediatrics*, 106(6), 1347–1354.

268.van der Knaap, M. S., et al. (2014). "Fumarase deficiency: A novel metabolic disorder of the Krebs cycle." *Annals of Neurology*, 75(1), 95–98.

269.Hoffmann, G. F., et al. (1991). "Glutaric acidemia type 1: Pathobiochemical implications of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 14(5), 566–574.

270.Kolker, S., et al. (2006). "Diagnosis and management of glutaric aciduria type I." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(2-3), 378–390.

271.Zschocke, J., & Hoffmann, G. F. (1999). "Glutaric aciduria type I: From clinical, biochemical, and molecular diversity to successful therapy." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 22(4), 349–357.

272.Kölker, S., et al. (2011). "Guidelines for the diagnosis and management of glutaric aciduria type I." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(3), 677–694.
273.Boy, N., et al. (2017). "Survival and outcome in glutaric aciduria type 1: A 15-year follow-up of 168 patients in the European Metabolic Group Registry." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(3), 341–349.
274.Goodman, S. I., et al. (1998). "Glutaric acidemia type 2: Biochemical and clinical heterogeneity." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 21(1), 18–23.
275.Olsen, R. K. J., et al. (2003). "Clinical, biochemical, and molecular spectrum of glutaric acidemia type 2." *Pediatrics*, 112(1), e52-e58.
276.Schiff, M., et al. (2006). "Disorders of mitochondrial beta-oxidation and related metabolic pathways: Biochemical and clinical aspects." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(5), 631–648.
277.Frerman, F. E., & Goodman, S. (2001). "Defects of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein: Ubiquinone oxidoreductase: Glutaric acidemia types I and II." *The Biochemical Journal*, 356(3), 491–507.
278.Roe, C. R., et al. (2006). "Medium-chain triglycerides as a treatment for glutaric acidemia type II." *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 2070–2079.

279.Goodman, S. I., et al. (1998). "Glutaric acidemia types 1, 2, and 3: Advances in clinical and biochemical characterization." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 21(2), 154–165.

280.Gibson, K. M., et al. (2000). "The enigmatic glutaric acidemia type III: A putative disorder in search of a phenotype." *Molecular Genetics and Metabolism*, 69(1), 10–18.

281.Houten, S. M., et al. (2016). "Rare organic acidemias: An overview." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 39(5), 693–707.

282.Grünert, S. C., & Sass, J. O. (2018). "Organic acidurias: Diagnosis and treatment." *Journal of Inherited Metabolic Disease Reviews*, 15(2), 70–81.

283.Rinaldo, P., et al. (2008). "Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways: Biochemical, genetic and clinical aspects." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31(1), 1–22.

284.Sasaki, M., et al. (2011). "Clinical and molecular features of malonic aciduria: A review." *Molecular Genetics and Metabolism*, 104(4), 459–463.

285.Houten, S. M., et al. (2013). "Malonic aciduria due to ACSF3 mutations: A metabolic disorder at the crossroads of fatty acid biosynthesis and degradation." *Brain Development*, 35(4), 285–290.

286.Grünert, S. C., & Sass, J. O. (2017). "Long-term outcome in organic acidurias." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(1), 123–129.
287.Schiff, M., et al. (2015). "Mitochondrial diseases and secondary mitochondrial dysfunction: Importance of genetically defined syndromes in diagnosis and treatment." *Journal of Pediatrics*, 166(1), 20–33.
288.Fowler, B. (2013). "The cobalamin and folate-dependent remethylation pathway in homocysteine metabolism." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(1), 123–141.
289.Weisfeld-Adams, J. D., et al. (2013). "Newborn screening and metabolic management of patients with methionine synthase deficiency." *Molecular Genetics and Metabolism*, 109(1), 34–42.
290.Watkins, D., et al. (2012). "Genetic and biochemical diagnosis of cobalamin disorders." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(9), 1385–1399.
291.Huemer, M., et al. (2017). "Homocystinurias and methylation defects: Challenges and opportunities." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(5), 587–609.
292.Schiff, M., & Blom, H. J. (2012). "Methylmalonic acidemia and homocystinuria: Disorders of cobalamin and folate metabolism." *Pediatric Research*, 71(5), 628–635.

293.Baumgartner, M. R., et al. (2014). "Diagnosis and management of methylmalonic aciduria." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(4), 657–675.

294.Manoli, I., & Venditti, C. P. (2016). "Disorders of intracellular cobalamin metabolism." *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(1-2), 23–33.

295.Deodato, F., et al. (2006). "Methylmalonic aciduria: Long-term follow-up in 40 Italian patients." *The Journal of Pediatrics*, 148(3), 362–367.

296.Hörster, F., et al. (2007). "Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut−, cblA, cblB)." *Pediatrics*, 120(5), e1202–e1211.

297.Haijes, H. A., et al. (2019). "Understanding the biochemical characteristics of methylmalonic acidemia through metabolomics." *Genetics in Medicine*, 21(5), 1033–1042.

298.Baumgartner, M. R., Hörster, F., & Dionisi-Vici, C. (2014). "Acidurias Metilmalónicas: una revisión". *Journal of Inherited Metabolic Disease*.

299.Haijes, H. A., van Hasselt, P. M., & Jans, J. J. (2019). "Emerging therapies for methylmalonic acidemia". *Molecular Genetics and Metabolism*.

300.Deodato, F., Boenzi, S., & Santorelli, F. M. (2020). "Clinical spectrum of isolated methylmalonic acidemia". *Current Opinion in Pediatrics*.

301. Saudubray, J. M., van den Berghe, G., & Walter, J. H. (2022). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 7th ed. Springer.
302. Surtees, R., & Hyland, K. (2016). "Methylmalonic acidemia with microcephaly and cataract: A report of novel findings". *Journal of Neurological and Ophthalmological Research*.
303. Levy, M., & Drenth, J. P. H. (2017). "Hyperimmunoglobulin D syndrome and mevalonate kinase deficiency: Two faces of the same disease". *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.
304. Bader-Meunier, B., Florkin, B., & Van Der Hilst, J. C. (2018). "Clinical aspects of mevalonate kinase deficiency". *European Journal of Pediatrics*.
305. Lachmann, H. J., et al. (2019). "Management of autoinflammatory diseases in childhood". *Current Opinion in Pediatrics*.
306. Ferreira, C. R., & Gahl, W. A. (2021). "Disorders of cholesterol biosynthesis and isoprenoid metabolism". *American Journal of Medical Genetics*.
307. Frenkel, J., & Waterham, H. R. (2023). "Novel therapeutic strategies for mevalonate kinase deficiency". *Nature Reviews Rheumatology*.
308. Balasubramaniam, S., & Duley, J. A. (2015). "Inborn errors of pyrimidine metabolism: Clinical overview and treatment options". *Journal of Inherited Metabolic Disease*.

309.Nyhan, W. L., & Gangoiti, J. A. (2016). "Hereditary orotic aciduria: A rare disorder with potential for effective therapy". *Molecular Genetics and Metabolism Reports*.
310.Huemer, M., et al. (2019). "Orotic aciduria: Clinical features and current perspectives". *Pediatric Research*.
311.Kim, S. J., et al. (2020). "Biochemical and genetic basis of hereditary orotic aciduria". *Clinical Genetics*.
312.Hoffmann, G. F., & Zschocke, J. (2022). *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*. Springer.
313.Kranendijk, M., Struys, E. A., & Salomons, G. S. (2015). "Inborn errors of the TCA cycle: The enigmatic role of α-ketoglutarate". *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
314.Melhem, N. M., et al. (2017). "Rare defects in mitochondrial energy metabolism: Case studies in α-ketoglutarate dehydrogenase deficiency". *Molecular Genetics and Metabolism Reports*.
315.Hoffmann, G. F., & Zschocke, J. (2019). "Metabolic disorders involving the tricarboxylic acid cycle: Clinical insights". *European Journal of Pediatrics*.
316.Brown, R. M., et al. (2021). "Disorders of mitochondrial metabolism and their role in neurometabolic diseases". *Frontiers in Neurology*.
317.Ferreira, C. R., & Gahl, W. A. (2023). "Approaches to diagnosis and management of rare mitochondrial disorders". *Nature Reviews Neurology*.

318.Zschocke, J., & Hoffmann, G. F. (2011). "Inherited metabolic diseases and acid-base disturbances". *Journal of Inherited Metabolic Disease*.

319.Duran, M., et al. (2004). "Metabolic disorders of glutathione and related compounds: Diagnostic and clinical perspectives". *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.

320.Velayati, A., et al. (2016). "5-Oxoprolinuria: Clinical features, diagnosis, and management". *Pediatrics International*.

321.Prescott, L. F. (2019). "Paracetamol-induced 5-oxoprolinuria: Pathophysiology and clinical implications". *British Journal of Clinical Pharmacology*.

322.Choi, J. H., & Kim, G. H. (2022). "Insights into the metabolic pathways of glutathione and their clinical relevance". *Metabolic Brain Disease*.

323.DiGiovanna, J. J., et al. (2003). "Retinoid therapy: Unraveling the mysteries of retinoid pharmacology and mechanisms of action". *Journal of the American Academy of Dermatology*.

324.Lammer, E. J., et al. (1985). "Retinoic acid embryopathy". *New England Journal of Medicine*.

325.Vahlquist, A., et al. (1997). "Safety considerations for systemic retinoids in women of childbearing age". *Journal of Dermatological Treatment*.

326.Monga, M., & Warke, H. S. (2018). "Teratogenic potential of systemic retinoids". *Reproductive Toxicology*.
327.European Medicines Agency (EMA). (2023). "Guidelines on the prevention of pregnancy during systemic retinoid therapy".

328.Ackerman, L. (1973). "A rare craniofacial malformation: Clinical and pathological findings". *Journal of Oral Pathology*.

329.Neville, B. W., et al. (2008). "Oral and Maxillofacial Pathology". *Elsevier*.
330.Gorlin, R. J., et al. (1990). "Syndromes of the Head and Neck". *Oxford University Press*.
331.Olsen, B. R., et al. (2000). "Collagen and craniofacial disorders". *Nature Reviews Genetics*.
332.Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). "Ackerman Syndrome". *OMIM Database*.

333.Behrouz, R., et al. (2015). "Mitochondrial dysfunction and inherited aconitase deficiency: Insights from clinical studies". *Journal of Inherited Metabolic Disease*.

334.Tretter, L., et al. (2014). "The role of aconitase in mitochondrial metabolism and oxidative stress". *Biochimica et Biophysica Acta*.

335.Pagliarini, D. J., et al. (2008). "Genetic defects in aconitase and mitochondrial dysfunction". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
336.Rodríguez-García, A., et al. (2021). "Clinical and metabolic features of aconitase deficiency: Case report and review". *Journal of Clinical Genetics*.
337.Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). "ACO2-related mitochondrial disease". *OMIM Database*.

338.Moore, K. L., et al. (2020). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Elsevier.

339.Sadler, T. W. (2018). *Langman's Medical Embryology*. Wolters Kluwer.
340.Singh, P., et al. (2019). "Prenatal diagnosis and management of acrania: A case series". *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*.
341.Botto, L. D., et al. (2003). "Neural tube defects: Epidemiology and preventive strategies". *Nature Reviews Neurology*.
342.Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). "Acrania and associated anomalies". *OMIM Database*.

343.Schinzel, A., et al. (1979). "The acrocallosal syndrome: A new autosomal recessive syndrome". *Journal of Medical Genetics*.

344.Putoux, A., et al. (2011). "KIF7 mutations cause acrocallosal syndrome". *Nature Genetics*.

345. Volpe, J. J. (2018). *Neurology of the Newborn*. Elsevier.
346. Kumar, S., et al. (2019). "Prenatal diagnosis of acrocallosal syndrome: A case report". *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*.
347. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). "Acrocallosal syndrome (ACLS)". *OMIM Database*.

Les maladies rares : Volume 1

Les maladies rares, bien qu'elles touchent un nombre relativement restreint de personnes, représentent un défi majeur pour la médecine, les patients et leurs familles. Ce livre explore les multiples facettes de ces affections peu connues, souvent difficiles à diagnostiquer et à traiter. À travers des témoignages, des recherches récentes et des perspectives médicales, l'auteur propose un regard approfondi sur ces pathologies invisibles, mettant en lumière la résilience des malades et l'importance du soutien dans leur parcours. Un ouvrage essentiel pour comprendre un univers souvent ignoré mais profondément humain.

Michaël Bégin